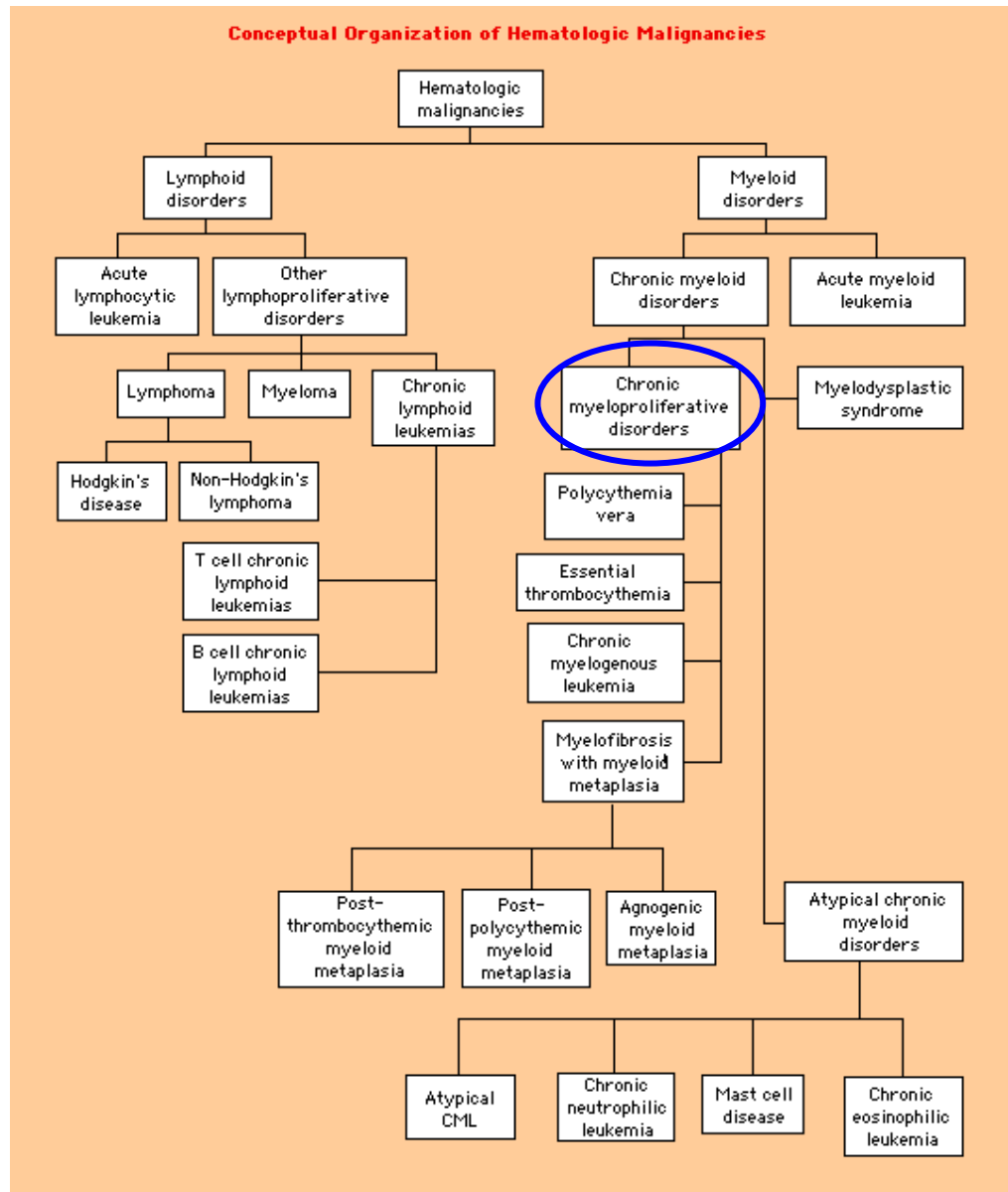


## Lessenreeks Hematologie

# Chronische myeloproliferatieve aandoeningen

# Chronische myeloproliferatieve aandoeningen (1)

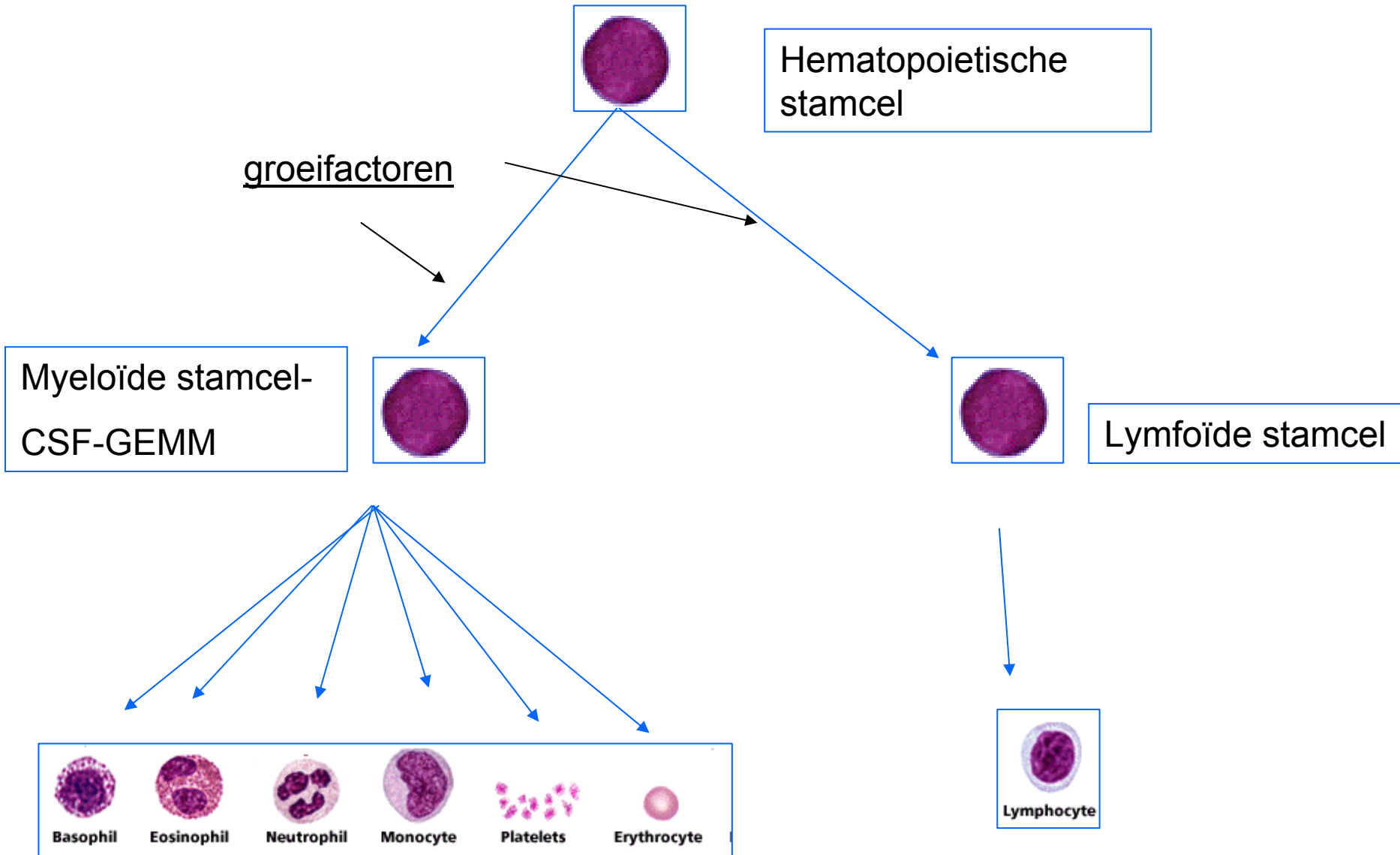




# Chronische myeloproliferatieve aandoeningen (2)

- **overproductie** van 1 of meerdere “myeloïde” reeksen  
granulocytair (neutrofielen, eosinofielen, basofielen)  
erythrocytair  
megakaryocytair
- **effectieve hematopoïese** (geen of beperkte dysplasie)
- oorzaak = beschadiging hematopoïetische stamcel  
=> **clonale proliferatie** in beenmerg (lever, milt)

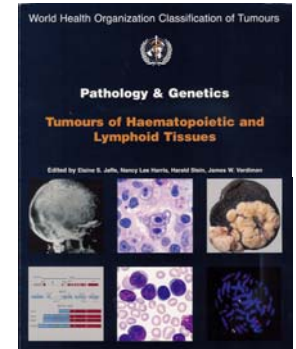
# Hematopoiese



# Chronische myeloproliferatieve aandoeningen (3)



## WHO classificatie



- Chronische myeloïde leukemie (Phi, t(9;22)(q34;q11), *BCR/ABL*)
- Chronische neutrofiele leukemie
- Chronische eosinofiele leukemie (en hypereosinofiel syndroom)
- Polycythemia vera
- Chronische idiopathische myelofibrose (met extramedullaire hematopoïese)
- Essentiële trombocytose
- Chronische myeloproliferatieve aandoening, niet te classificeren



# Chronische myeloproliferatieve aandoeningen (4)

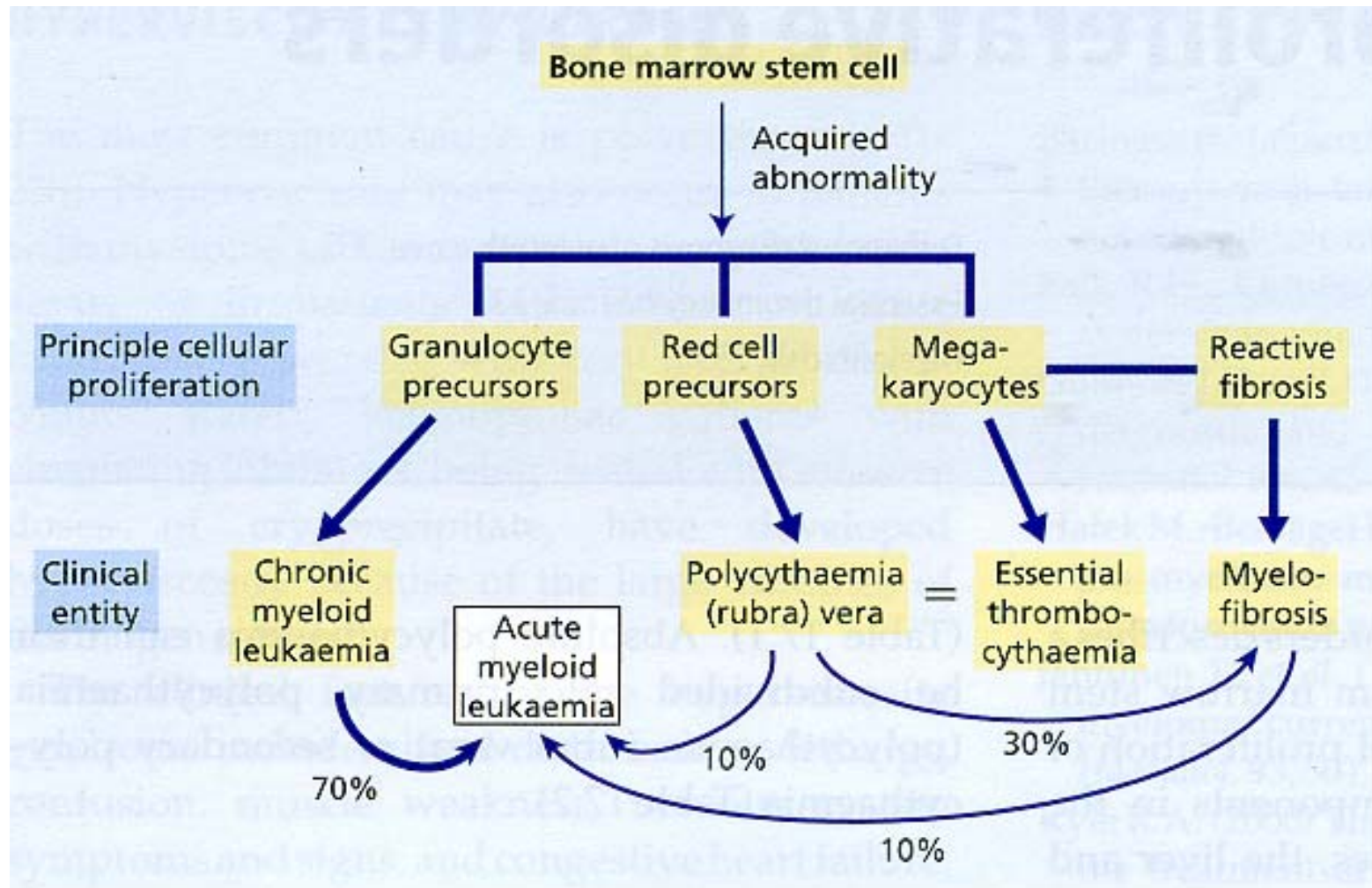
**Classificatie** op basis van: prolifererende cellijn  
aanwezigheid fibrose  
moleculaire diagnostiek/cytogenetica

## **CAVE:**

- vaak overlap / overgang vormen => moeilijke diagnose
- evolutie kan initieel beeld maskeren:
  - myelofibrose (hematopoïese ↓)
  - acceleratie / transformatie naar acute blastenfase



# Chronische myeloproliferatieve aandoeningen (5)





# Chronische myeloïde leukemie (CML) (1)

- vnl. op middelbare en oudere leeftijd (mediaan 50-60j)
- incidentie = 1-1.5/100.000/jaar
- consistente associatie met Philadelphia (Ph) chromosoom en/of BCR/ABL-fusiegen
- typisch klinisch verloop in **3 fasen**
  - chronische fase (2-5 jaar)
  - acceleratie fase (6-18 maanden)
  - acute fase of blasten crisis = acute leukemie (3-4 maanden)

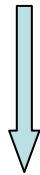




# Chronische myeloïde leukemie (CML) (2)

## Kliniek

- vaak asymptomatisch, soms toevallige ontdekking
- vage symptomatologie: moeheid, zwakte, anemie  
excessief (nacht)zweeten, gewichtsverlies
- spleno(hepato)megalie



- progressief uitgesproken trombopenie (bloedingen),  
anemie, en splenomegalie



# Chronische myeloïde leukemie (CML) (3)

## Bloedwaarden

- lichte (normochrome, normocyttaire) anemie
- uitgesproken leukocytose (mediaan  $170 \times 10^9/L$ )
- granulocytose + immature voorlopers (myelocyten)
- basofilie (bijna obligaat)
- vaak eosinofilie
- soms absolute monocytose (relatief  $< 3\%$ )
- trombocyten normaal of verhoogd
- verhoogd LDH, urinezuur

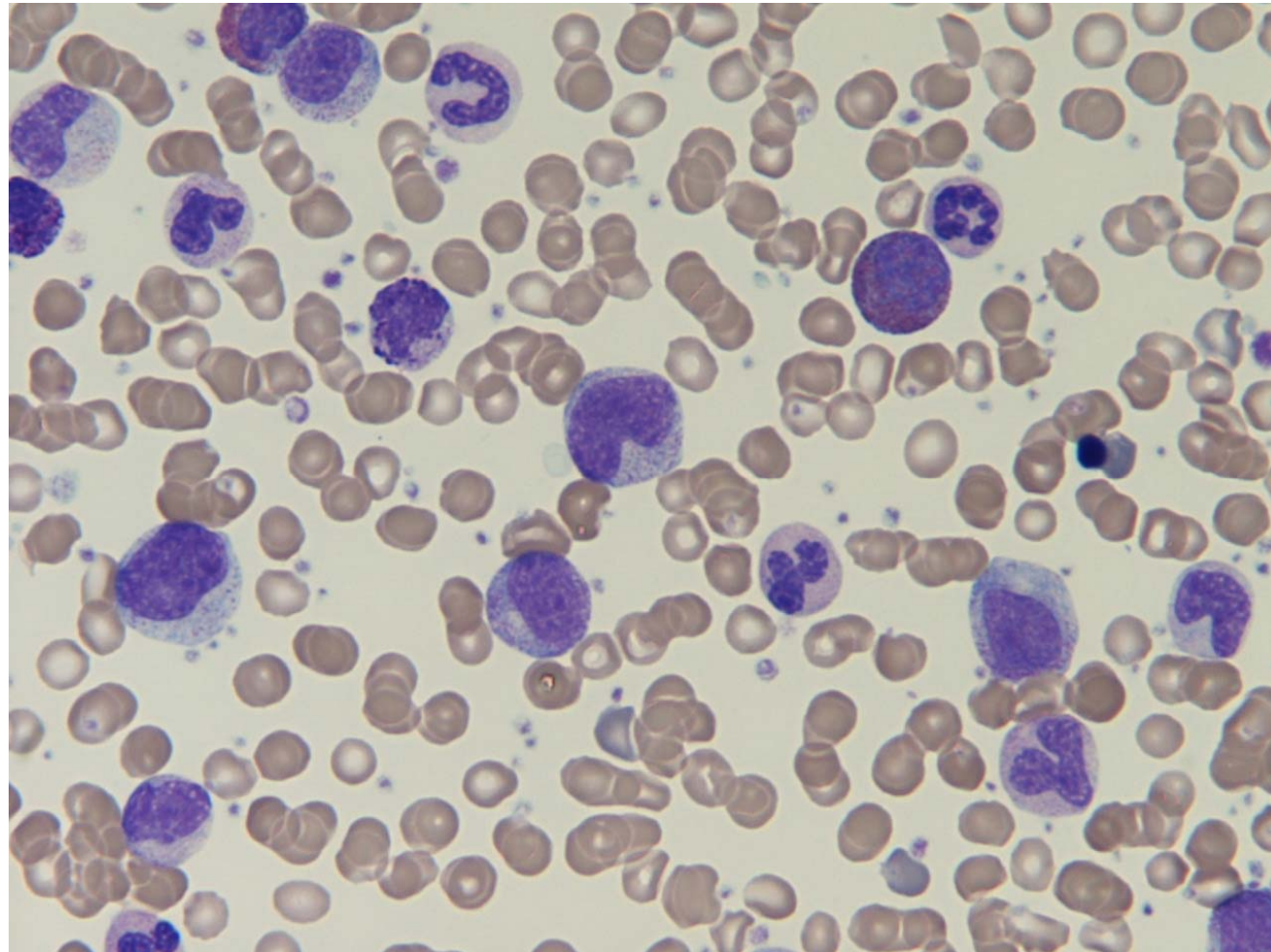
# Chronische myeloïde leukemie (CML) (4)

## Perifeer bloeduitstrijkje (chronische fase)

linksverschuiving

(segmenten/myelocyten)

eosinofilie

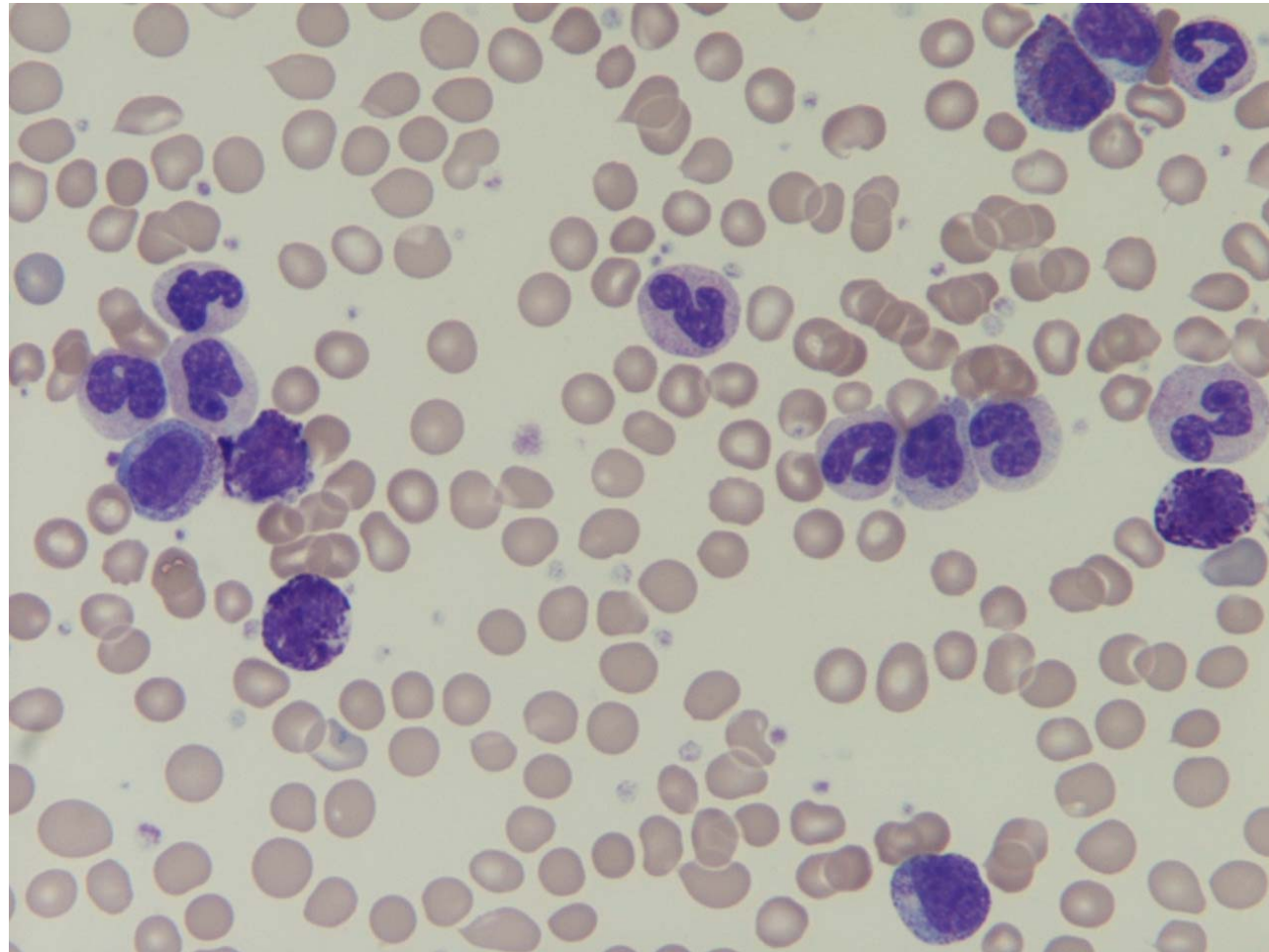


# Chronische myeloïde leukemie (CML) (5)

## Perifeer bloeduitstrijkje (chronische fase)

basofilie

normale morfologie  
myeloïde reeks

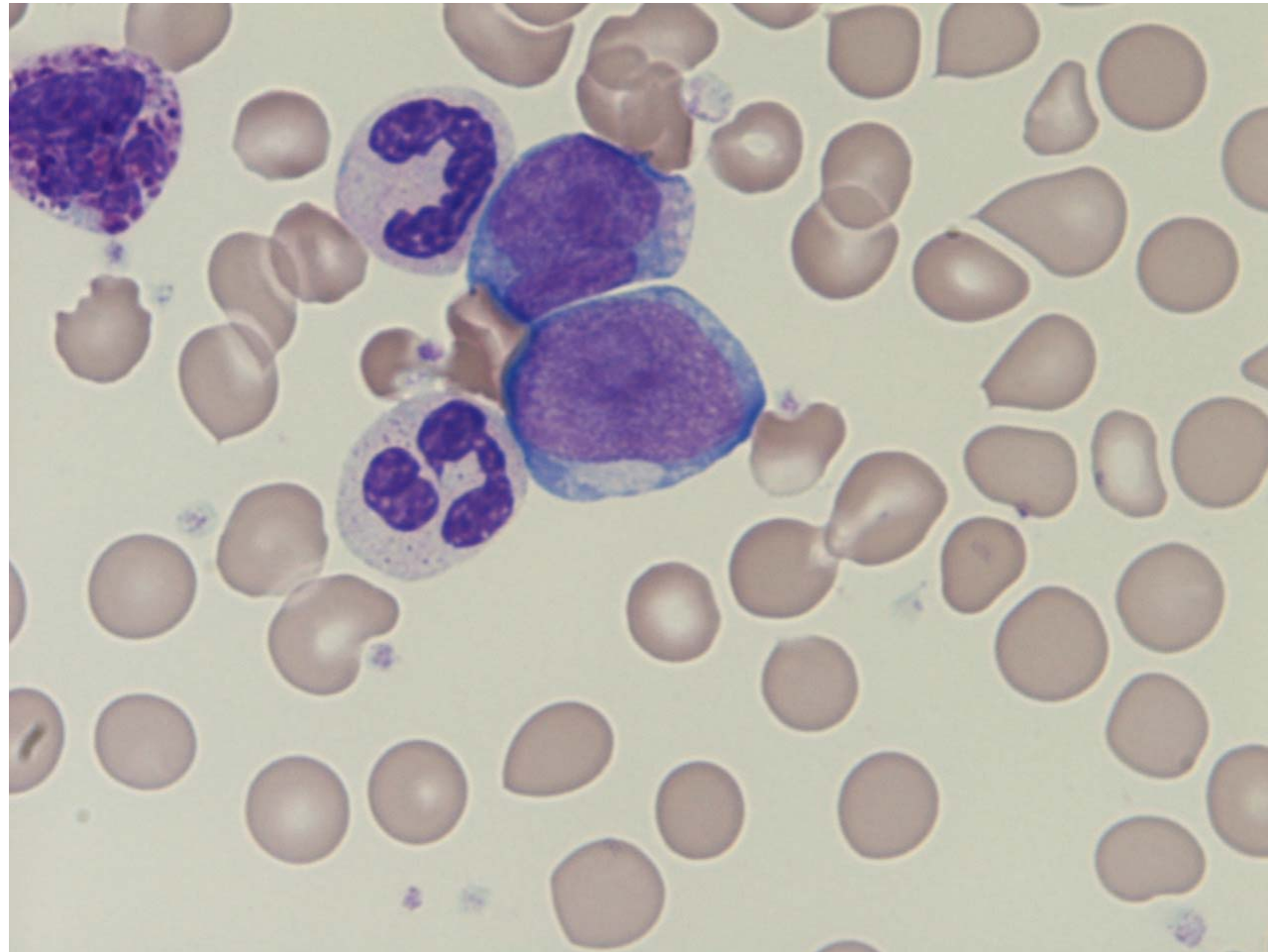




# Chronische myeloïde leukemie (CML) (6)

## Perifeer bloeduitstrijkje (chronische fase)

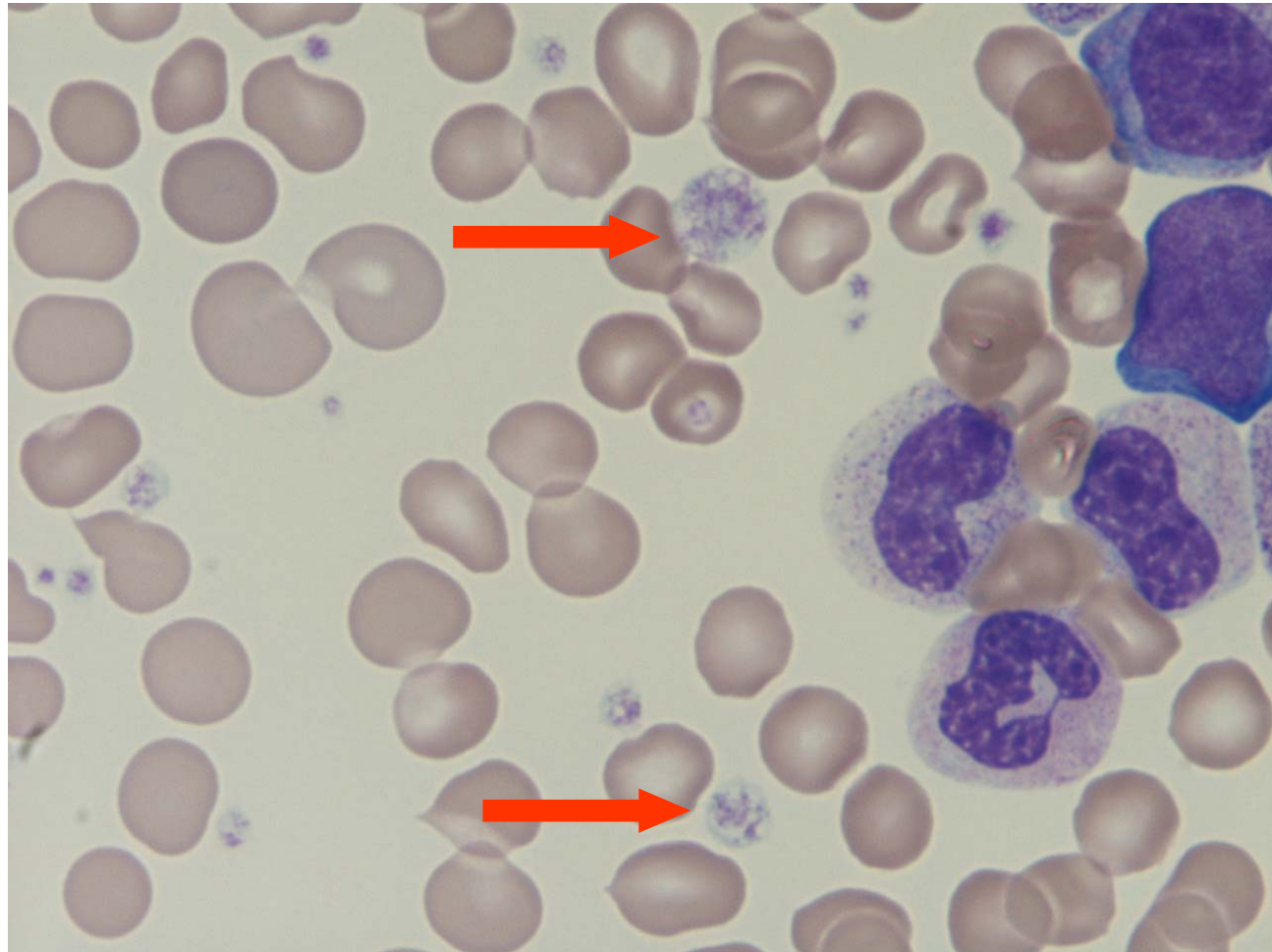
linksverschuiving  
tot blasten (< 2%)



# Chronische myeloïde leukemie (CML) (7)

## Perifeer bloeduitstrijkje (chronische fase)

afwijkende  
morfologie plaatjes  
(reuzeplaatjes)



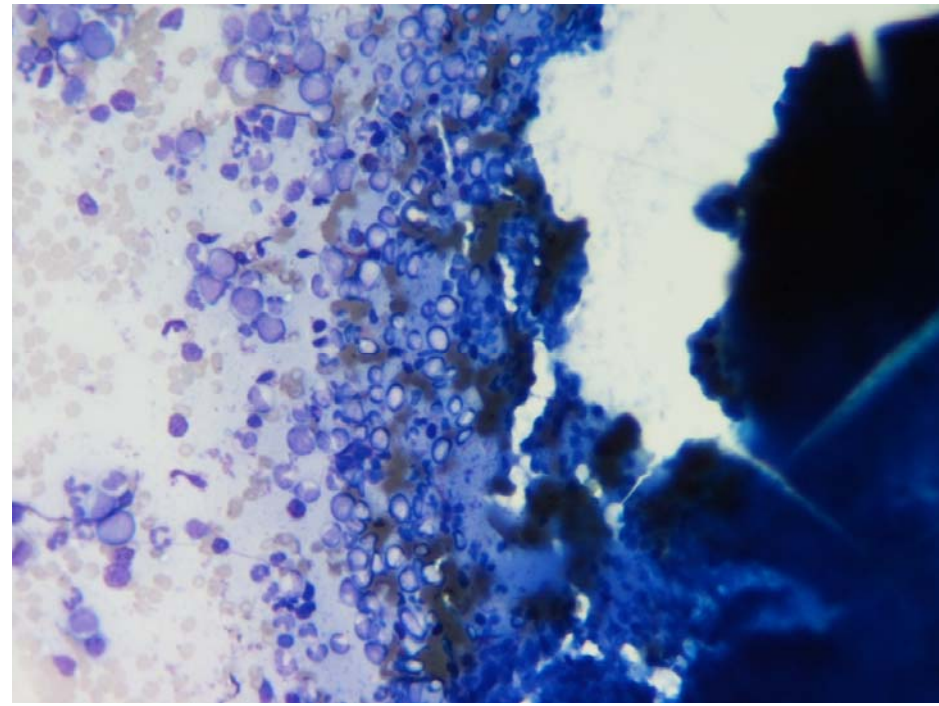
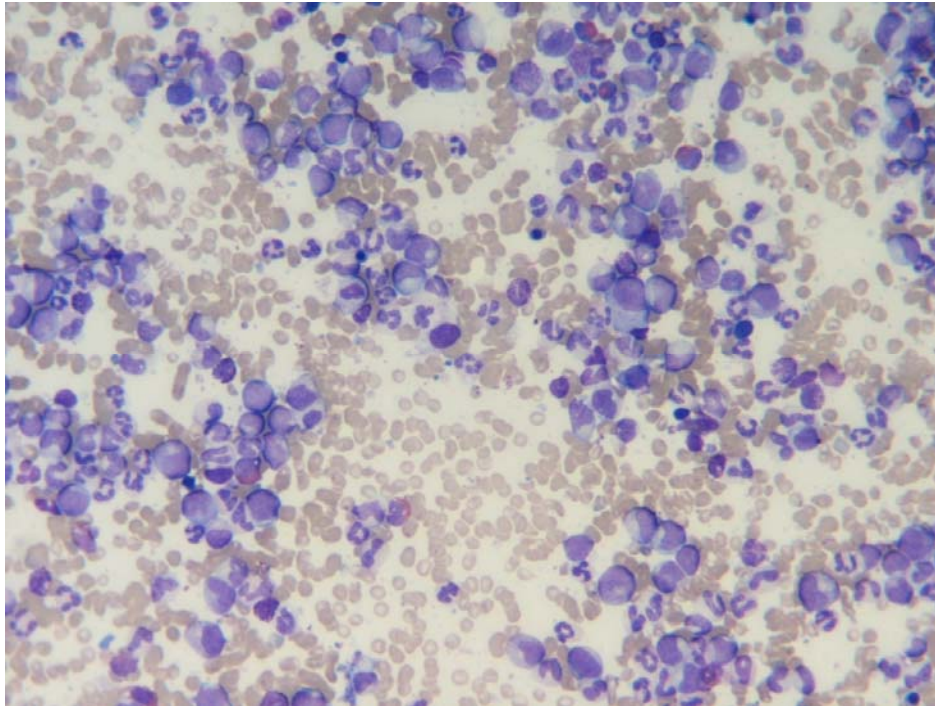




# Chronische myeloïde leukemie (CML) (8)

## Beenmerg (chronische fase)

hypercellulair BM / mergbrokje



# Chronische myeloïde leukemie (CML) (9)

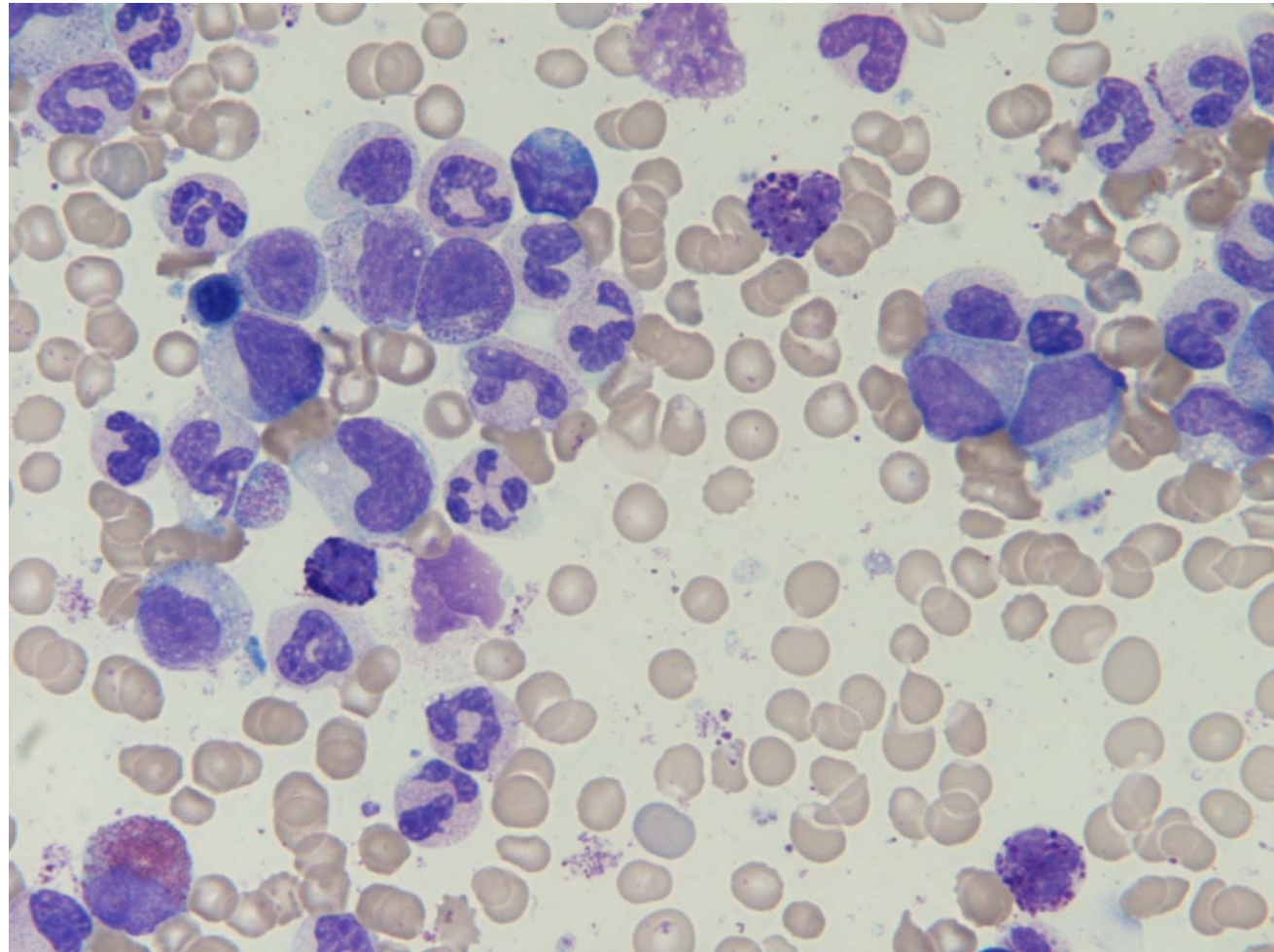
## Beenmerg (chronische fase)

myeloïde hyperplasie

eosinofilie/basofilie

blasten <5% (<10%)

nl of ↓ rode reeks





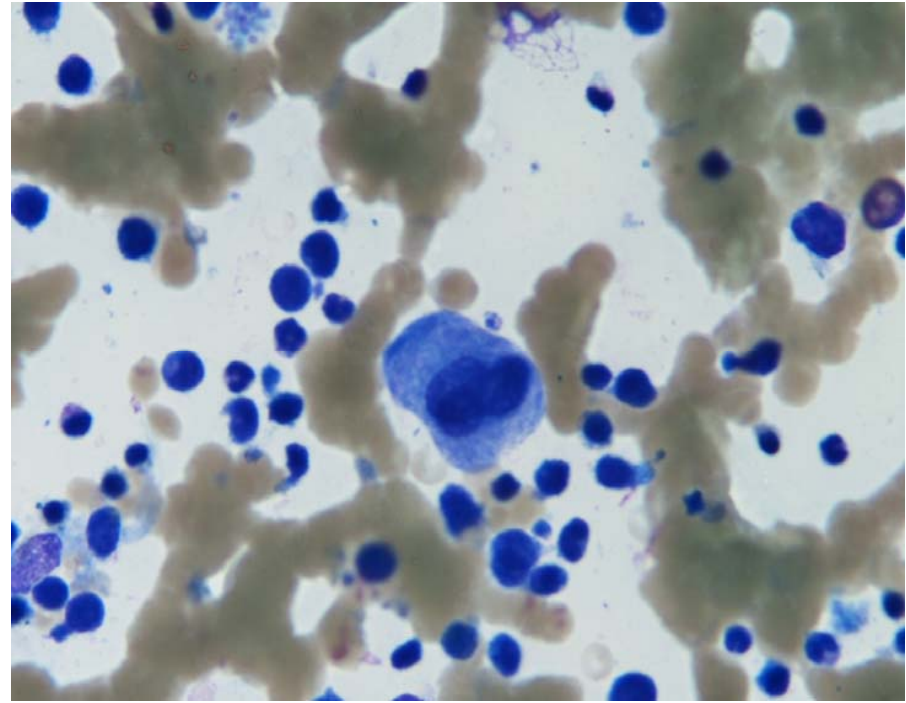
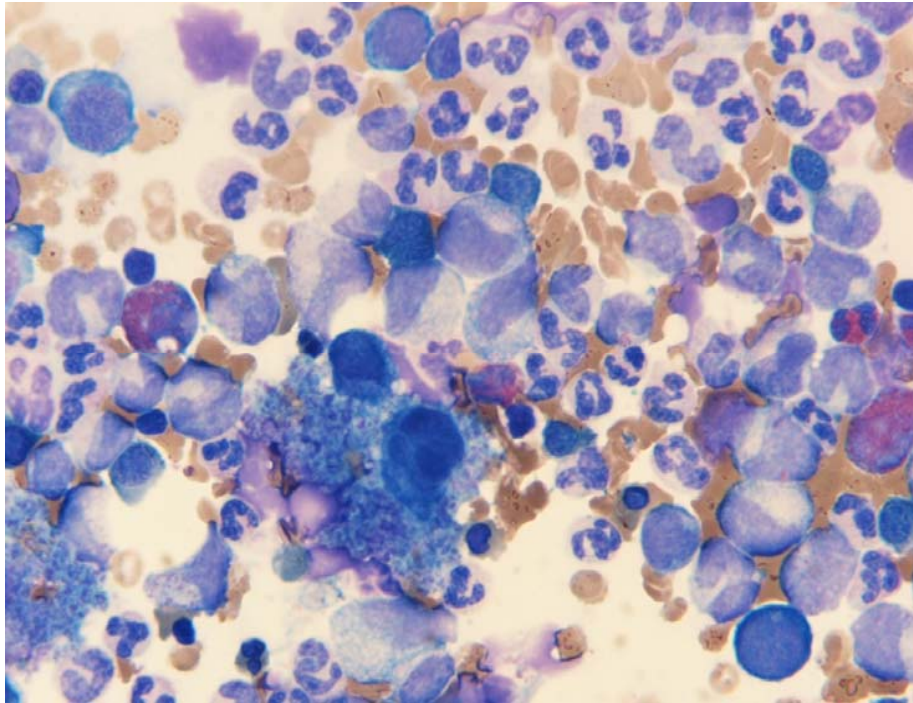


# Chronische myeloïde leukemie (CML) (10)

## Beenmerg (chronische fase)

nl, gedaalde of licht toegenomen Mgf-reeks

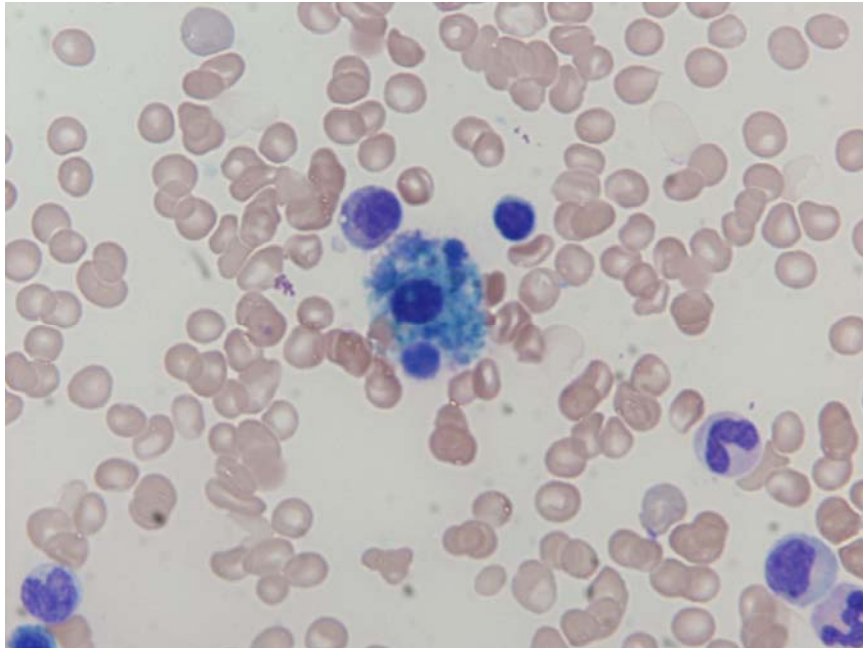
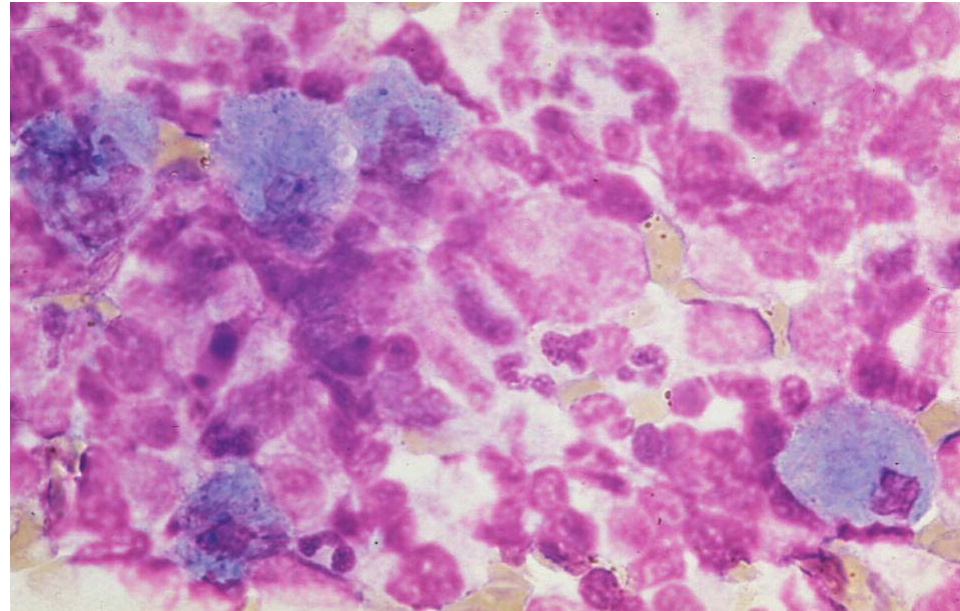
kleinere monolobaire/hypolobaire megakaryocyten



# Chronische myeloïde leukemie (CML) (11)

## Beenmerg (chronische fase)

pseudo-Gaucher cellen



sea-blue histiocytes



# Chronische myeloïde leukemie (CML) (12)

## Transformatie naar acceleratie fase

**Klinisch:** botpijnen, koorts, splenomegalie ++, miltinfarten

**Perifeer:**

- 10 - 19 % blasten
- $\geq 20$  % basofielen
- toename leukocytose en anemie
- persisterende trombopenie of trombocytose
- cytogenetische evidentie voor clonale evolutie

**Centraal:**

- 10 - 19 % blasten **lymfoblasten!**
- dysplasie van granulocyttaire reeks
- dysplasie / proliferatie Mgc-reeks





# Chronische myeloïde leukemie (CML) (13)

## Transformatie naar blasten fase

**Klinisch:** cfr. AML

**Perifeer:** -  $\geq 20$  % blasten

**Centraal:**

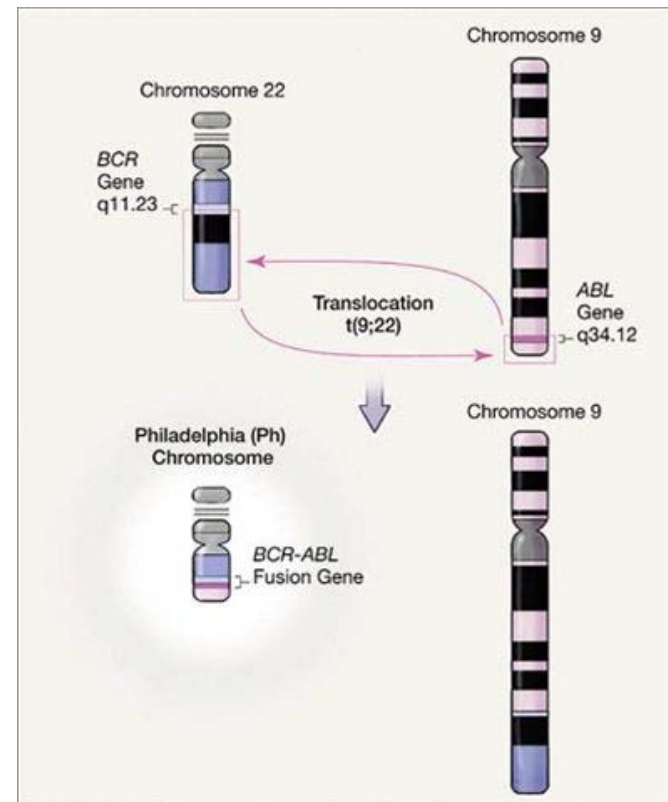
- $\geq 20$  % blasten, (70% myeloïd, 30% lymfatisch of beiden)
- clusters / foci blasten in BM
- extramedullaire blastenproliferatie



# Chronische myeloïde leukemie (CML) (14)

## Cytogenetica / moleculaire diagnostiek

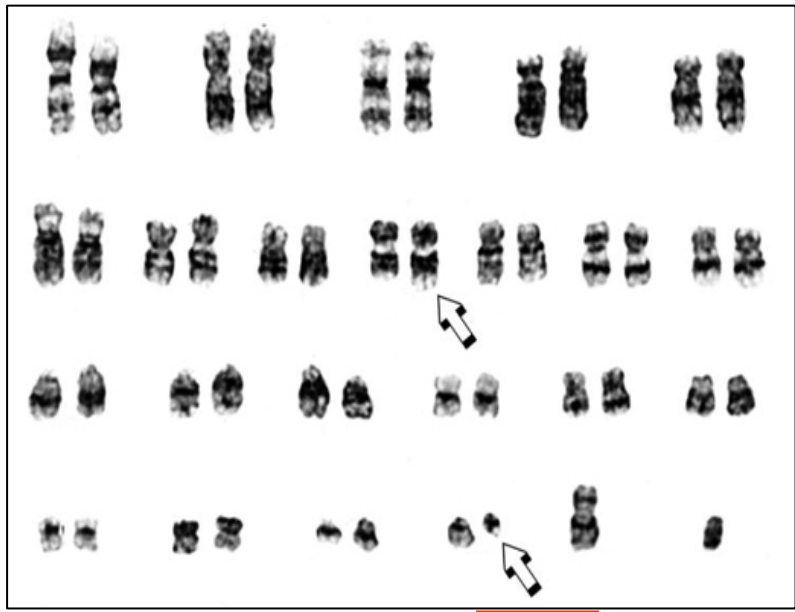
- enige MPD geassocieerd met specifieke (cyto)genetische abnormaliteit
- 90-95%  $t(9;22)(q34;q11)$
- $\neq$  breekpunten in BCR gen
- variante / cryptische translocaties
- clonale evolutie



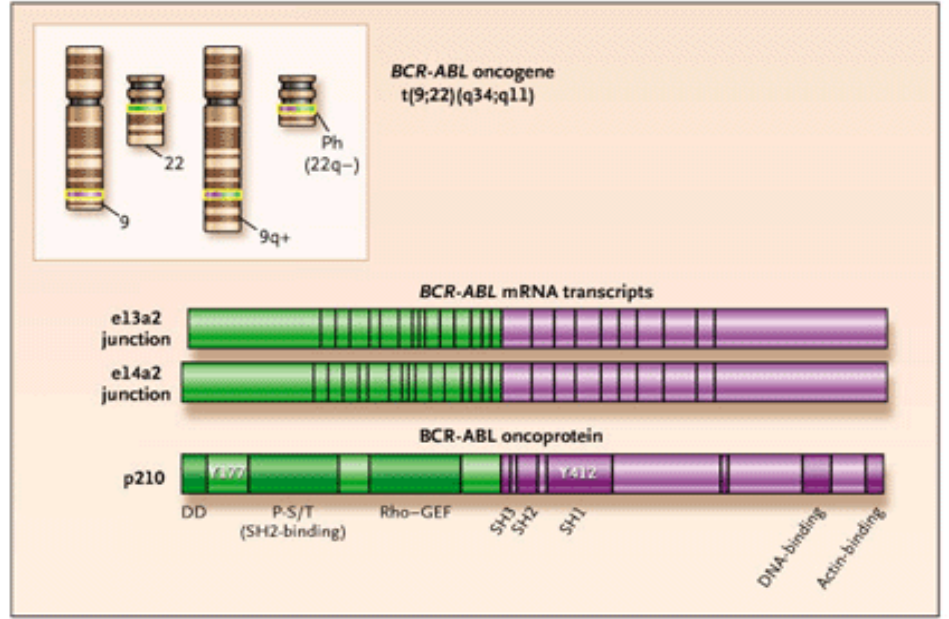


# Chronische myeloïde leukemie (CML) (15)

t(9;22)(q34;q11) => Phi chromosoom => karoytype  
=> *BCR/ABL*-fusiegen (= functioneel) => PCR



Phi





# Essentiële trombocytose (ET) (1)

- mediaan 50 - 60j (30j)
- incidentie = 1-2.5/100.000/jaar
- **diagnostische criteria cfr. WHO** = uitsluitingsdiagnose

Inclusiecriteria: plaatjes over 6m stabiel  $> 600 \times 10^9/L$   
aanwijzingen in BM

Exclusiecriteria: geen aanwijzingen voor PV, CML (Phi en BCR/ABL neg),  
CIMF  
geen aanwijzingen voor MDS  
geen aanwijzingen voor reactieve trombocytose



# Essentiële trombocytose (ET) (2)

**Table 1. Causes of Secondary (Reactive) Thrombocytosis.**

**Transient processes**

Acute blood loss

Recovery ("rebound") from thrombocytopenia

Acute infection or inflammation

Response to exercise

**Sustained processes**

Iron deficiency

Hemolytic anemia

Asplenia (e.g., after splenectomy)

Cancer

**Chronic inflammatory or infectious diseases**

Connective-tissue disorders

Temporal arteritis

Inflammatory bowel disease

Tuberculosis

Chronic pneumonitis

**Drug reactions**

Vincristine

All-trans-retinoic acid

Cytokines

Growth factors

Uit: NEJM 2004,350(12):1211-1219



# Essentiële trombocytose (ET) (3)

## Kliniek

- asymptomatisch (>50%)
- trombose en/of bloedingen
- vasculaire occlusie (hoofdpijn, duizeligheid, visusstoornissen)
- spleno(hepato)megalie

## Bloedwaarden

- normochrome, normocyttaire anemie
- normale leukocytose, normale differentiatie
- aanhoudende trombocytose ( $>600 \times 10^9/L$ )

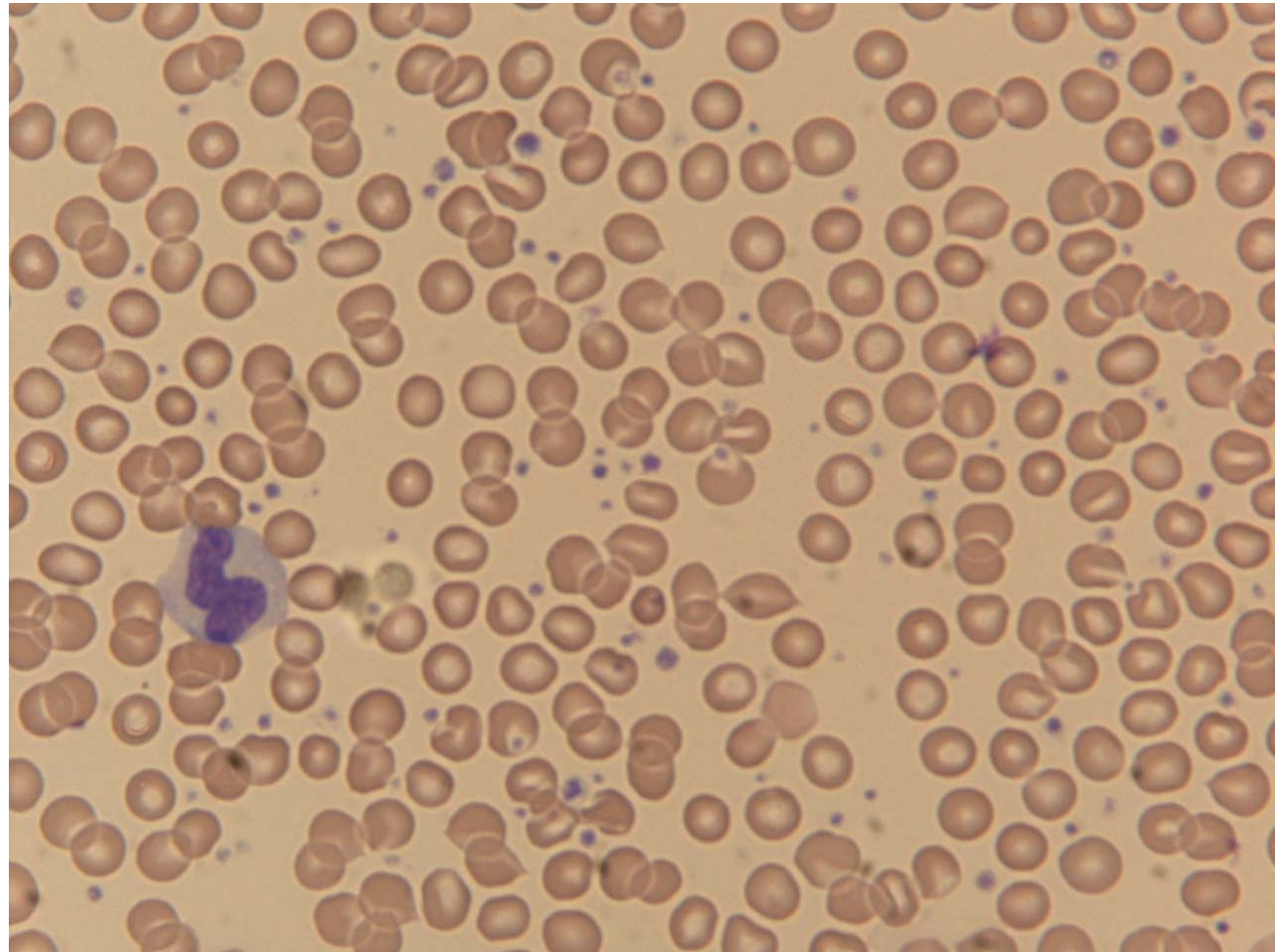




# Essentiële trombocytose (ET) (4)

## Perifeer bloeditstrijkje

talrijke plaatjes



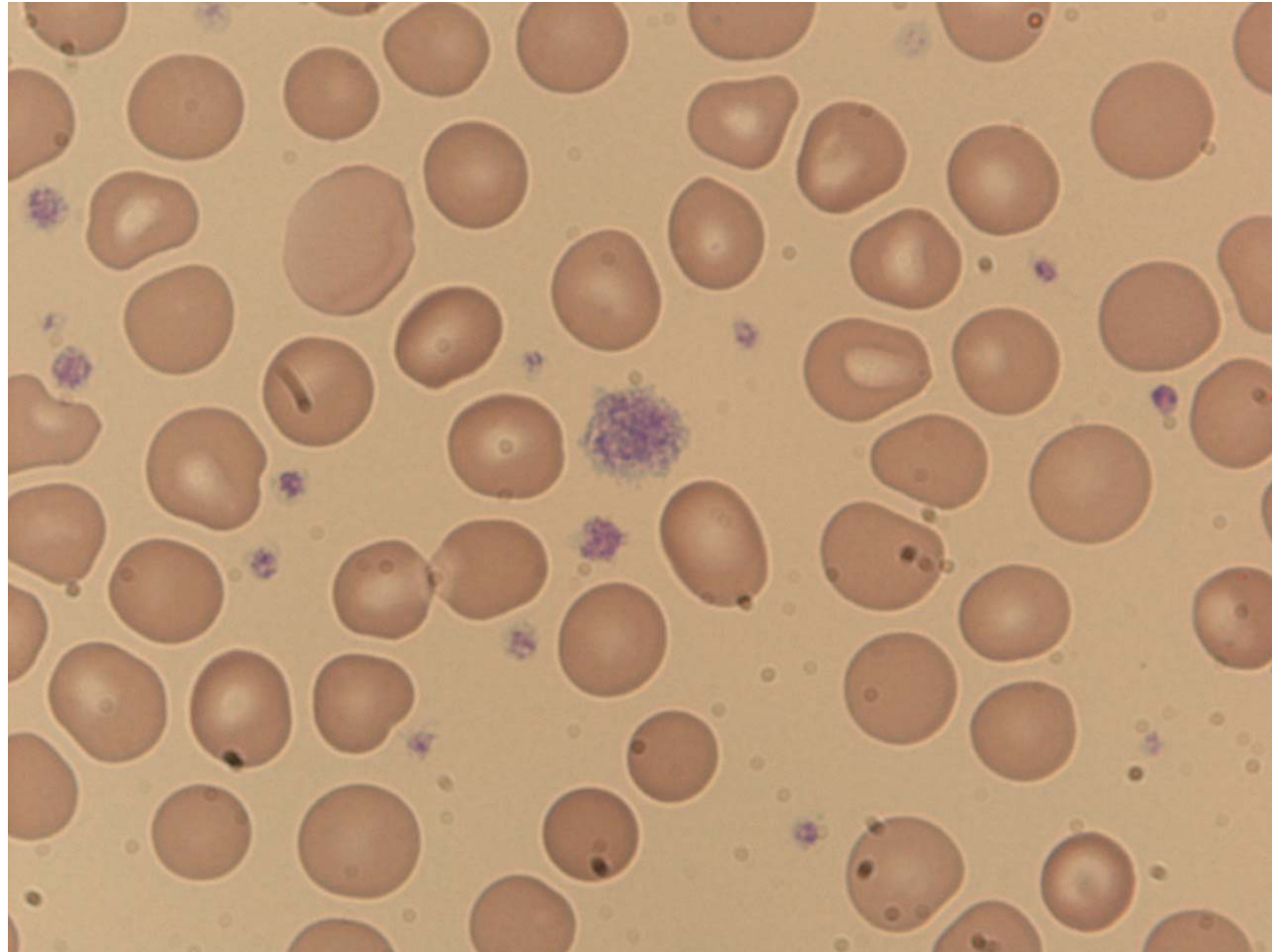




# Essentiële trombocytose (ET) (5)

## Perifeer bloeditstrijkje

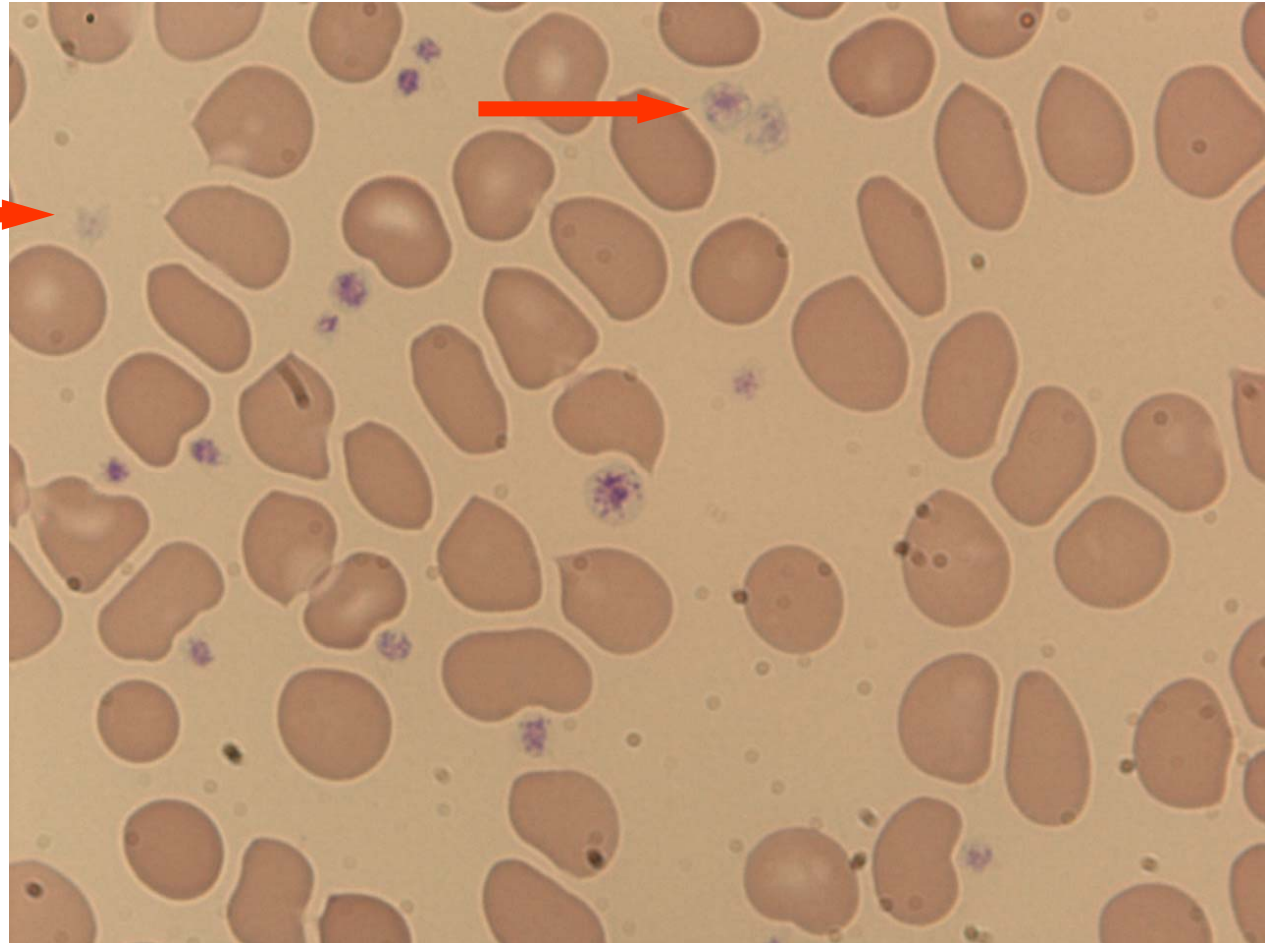
anisocytose PLT





# Essentiële trombocytose (ET) (6)

## Perifeer bloeditstrijkje



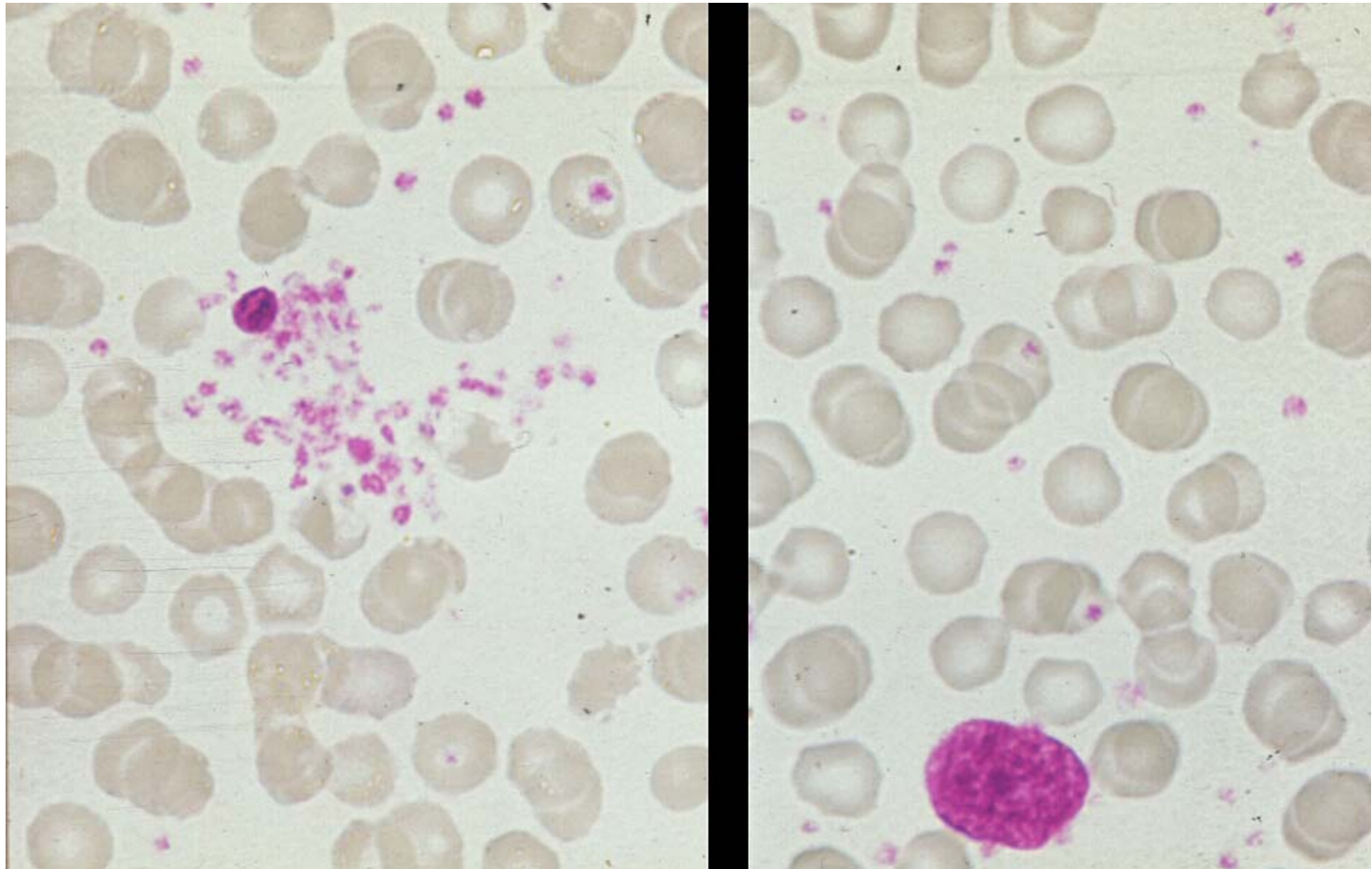
hypogranulatie PLT



# Essentiële trombocytose (ET) (7)

## Perifeer bloeditstrijkje

kern Mgk







# Essentiële trombocytose (ET) (8)

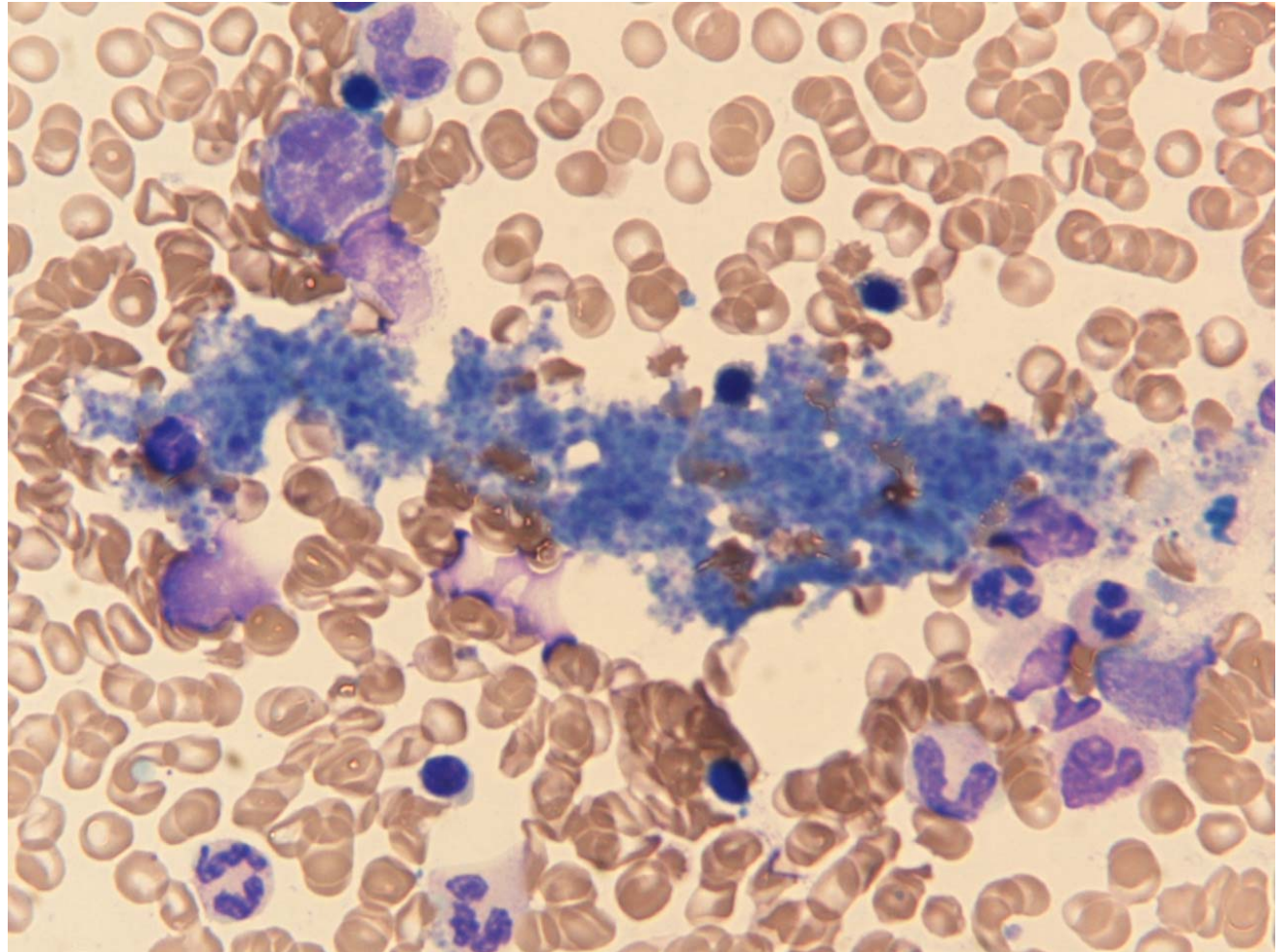
## Beenmerg

normocellulair BM

nl myelopoïese

nl erythropoïese

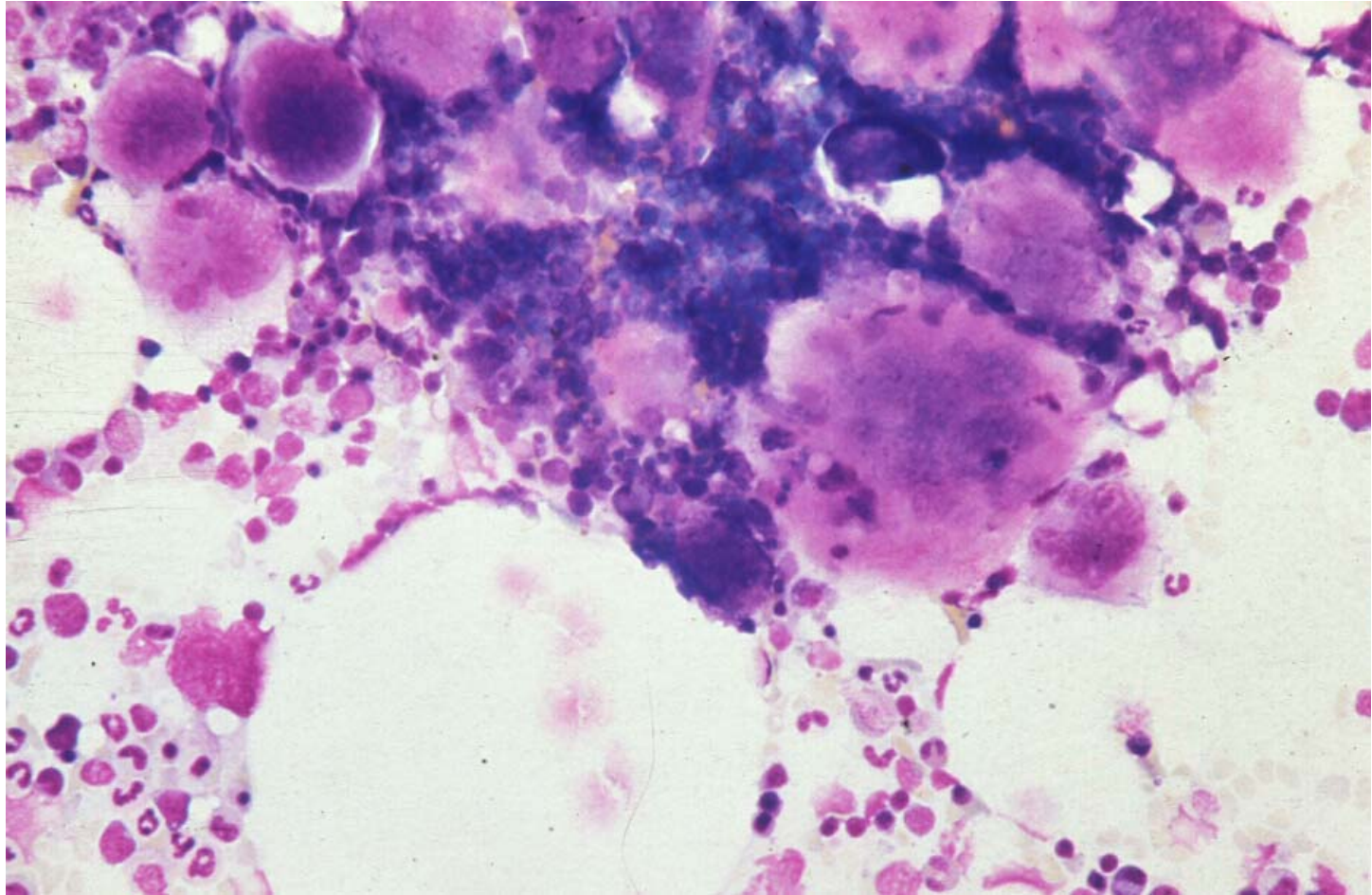
grote velden PLT





# Essentiële trombocytose (ET) (9)

## Beenmerg



Mgk hyperplasie

emperipolesis



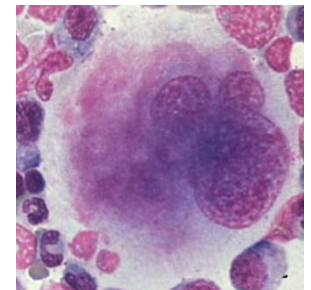
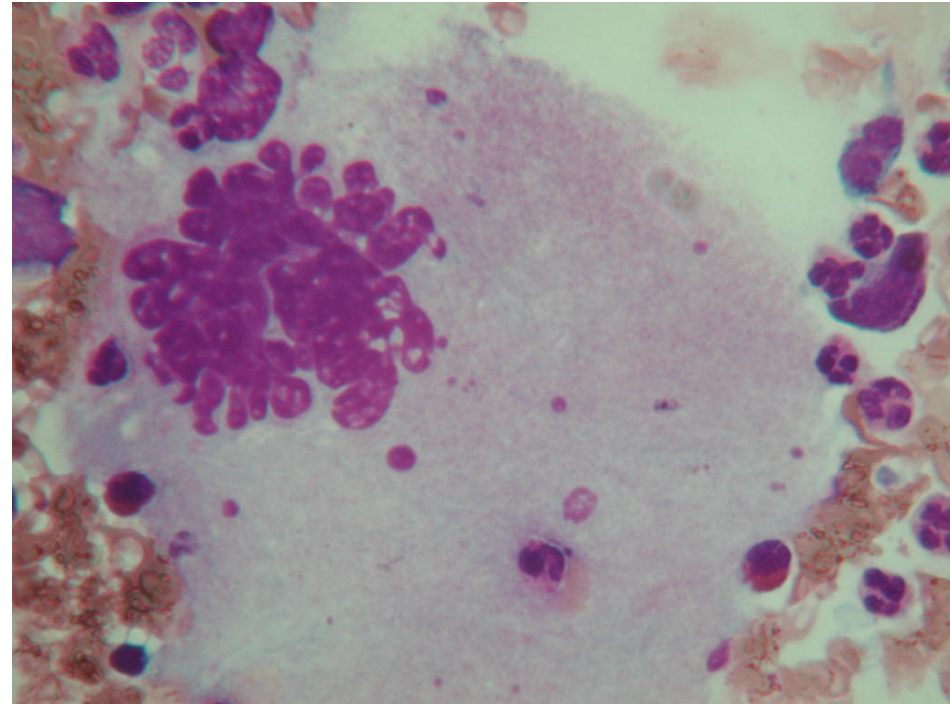
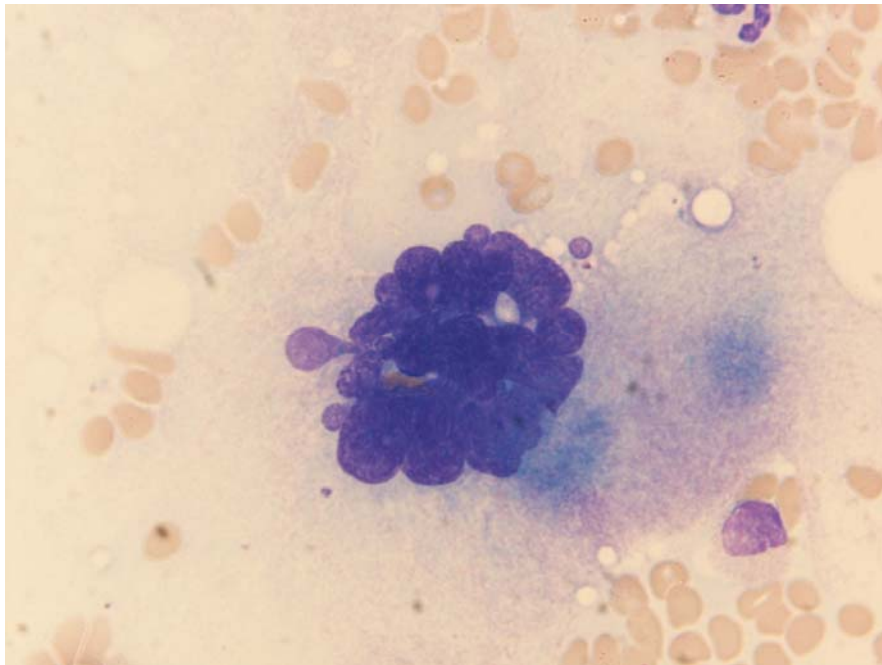


# Essentiële trombocytose (ET) (10)

## Beenmerg

reuze Mgk

hyperlobulatie



nl Mgk





# Essentiële trombocytose (ET) (11)

**Table 2.** Clinical Findings That May Distinguish between Clonal and Secondary (Reactive) Thrombocytosis.

Finding	Clonal Thrombocytosis*	Secondary (Reactive) Thrombocytosis
Underlying systemic disease	No	Often clinically apparent
Digital or cerebrovascular ischemia	Characteristic	No
Large-vessel arterial or venous thrombosis	Increased risk	No
Bleeding complications	Increased risk	No
Splenomegaly	Yes, in about 40% of patients	No
Peripheral-blood smear	Giant platelets	Normal platelets
Platelet function	May be abnormal	Normal
Bone marrow megakaryocytes		
No.	Increased	Increased
Morphologic features	Giant, dysplastic forms with increased ploidy; associated with large masses of platelet debris	Normal

\* Clonal thrombocytosis includes essential thrombocythemia and other myeloproliferative disorders.

Uit: NEJM 2004,350(12):1211-1219





# Polycythemia vera (PV) (1)

- polycythemie = stijging van Hct boven de normale waarde  
mannen >54, vrouwen >47

absolute ↔ relatieve polycythemie

RBC massa ↑ ↔ plasmavolume ↓

- primaire polycythemie = Ziekte van Vacquez = Polycythemia Vera
- secundaire polycythemie (hypoxie, hoogte, tumoren, ....)
  
- gem. leeftijd 60j
- incidentie = 8-10/1.000.000/jaar



# Polycythemia vera (PV) (2)

**Table 4. World Health Organization criteria for diagnosis of polycythemia vera [2].**

A1	Elevated total blood cell mass >25% above mean normal predicted value, or hemoglobin >18.5 g/dl in men, 16.5 g/dl in women or >99th percentile of method-specific reference range for age, sex and altitude of residence
A2	No cause of secondary erythrocytosis, including: - absence of familial erythrocytosis - no elevation of EPO due to: hypoxia (arterial pO <sub>2</sub> ≤ 92%), high oxygen affinity hemoglobin, truncated EPO receptor, inappropriate EPO production by tumor
A3	Splenomegaly
A4	Clonal genetic abnormality other than Philadelphia chromosome or <i>Bcr-Abl</i> fusion gene in marrow cells
A5	Endogenous erythroid colony formation <i>in vitro</i>
B1	Thrombocytosis >400 × 10 <sup>9</sup> /l
B2	White blood cells >12 × 10 <sup>9</sup> /l
B3	Bone marrow biopsy showing panmyelosis with prominent erythroid and megakaryocytic proliferation
B4	Low serum EPO levels

Note: Diagnosis of polycythemia vera is acceptable if the following combinations are present: A1 + A2 and any other category A, or A1 + A2 and any two of category B.  
EPO: Erythropoietin.

= uitsluitingsdiagnose



# Polycythemia vera (PV) (3)

## 2 fasen:

- polycythemische fase: RBC massa ↑
- post-polycythemische / “spent” fase: cytopenie

## Kliniek

- plethora (rode kleur van het aan gezicht)
- (hepato)splenomegalie
- hyperviscositeit: hoofdpijn  
duizeligheid  
visus stoornissen  
diffuse pijnen
- verhoogde thrombose neiging (perifeer, CVA, Budd-Chiari)
- bloedingen (GI)
- pruritus





# Polycythemia vera (PV) (4)

## Bloedwaarden

- rode bloedcel massa > 25% boven nl
- Hgb > 18.5 g/dL (♂) en > 16.5 g/dL (♀)
- normochroom, normocytair bloedbeeld  
(cave chronisch bloedverlies, MCV ↓)
  
- lichte leukocytose (>  $12 \times 10^9/L$ )
- ↑ neutrofielen, basofielen, myeloïde voorlopers mogelijk
- geen blasten
  
- trombocyten vaak >  $400 \times 10^9/L$



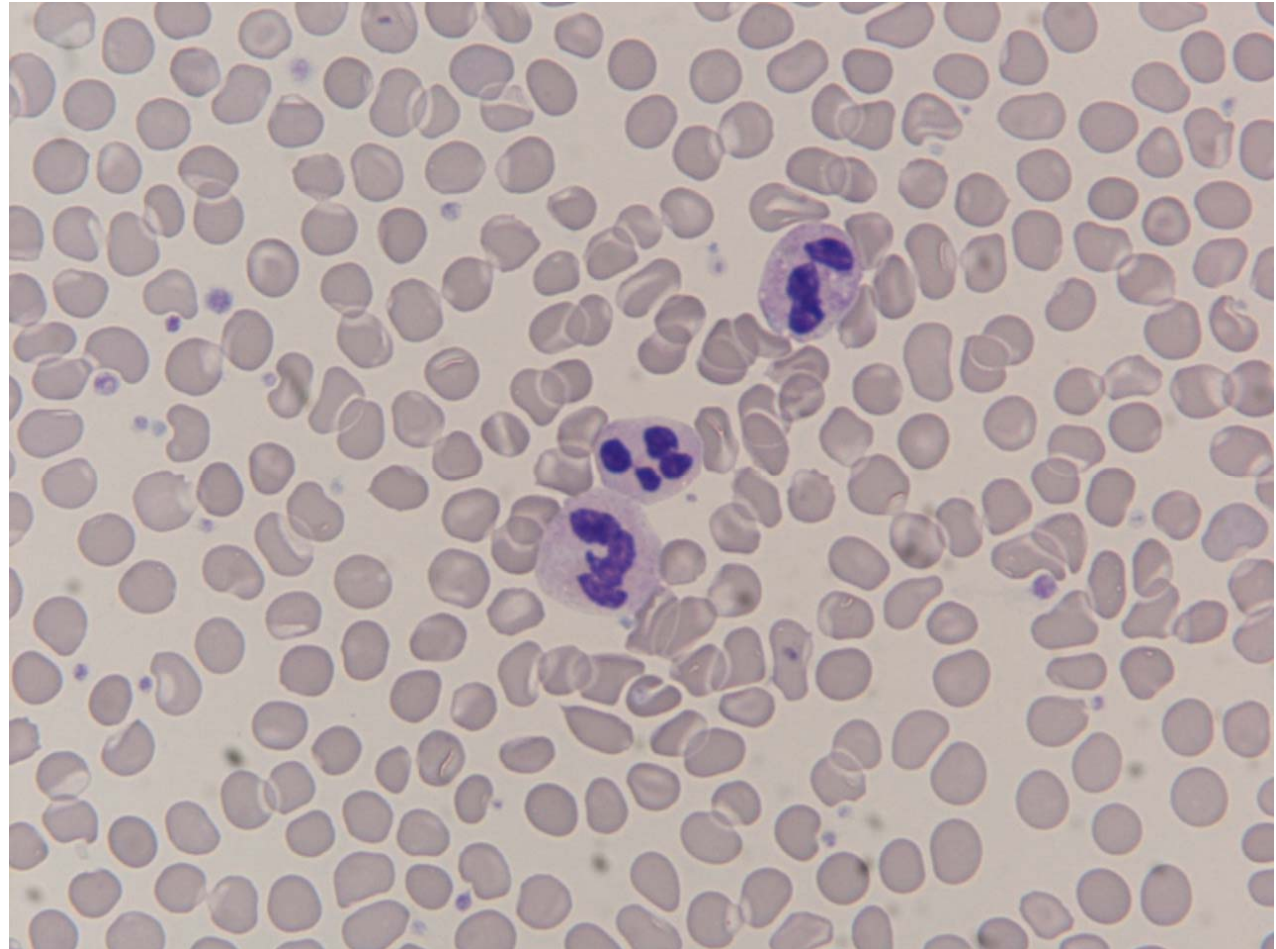
# Polycythemia vera (PV) (5)

## Perifeer bloeditrijkje

polycythemie

neutrofilie

talrijke plaatjes

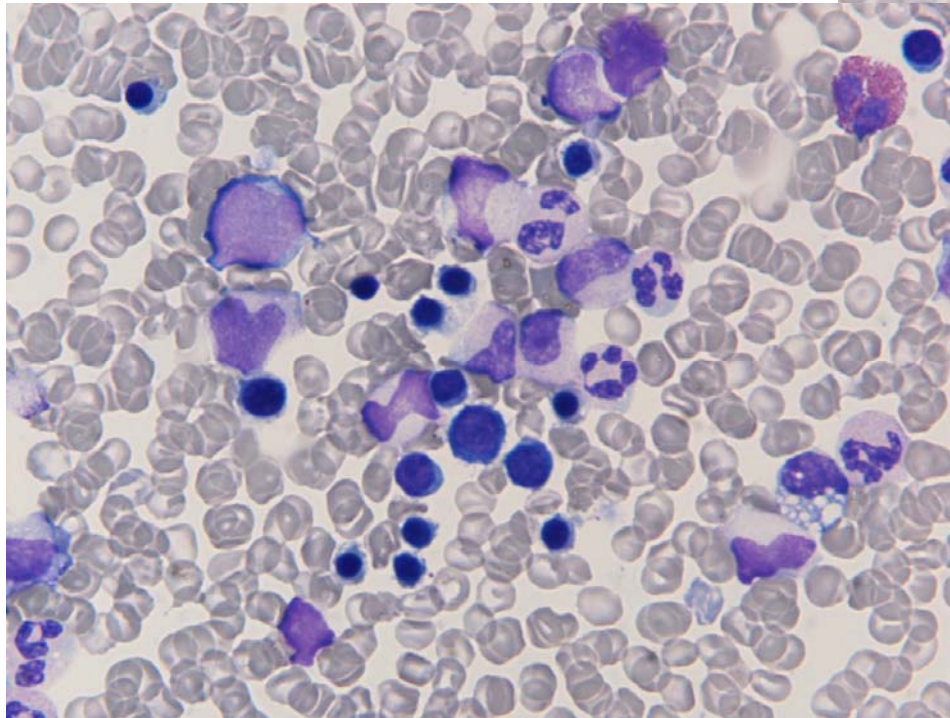
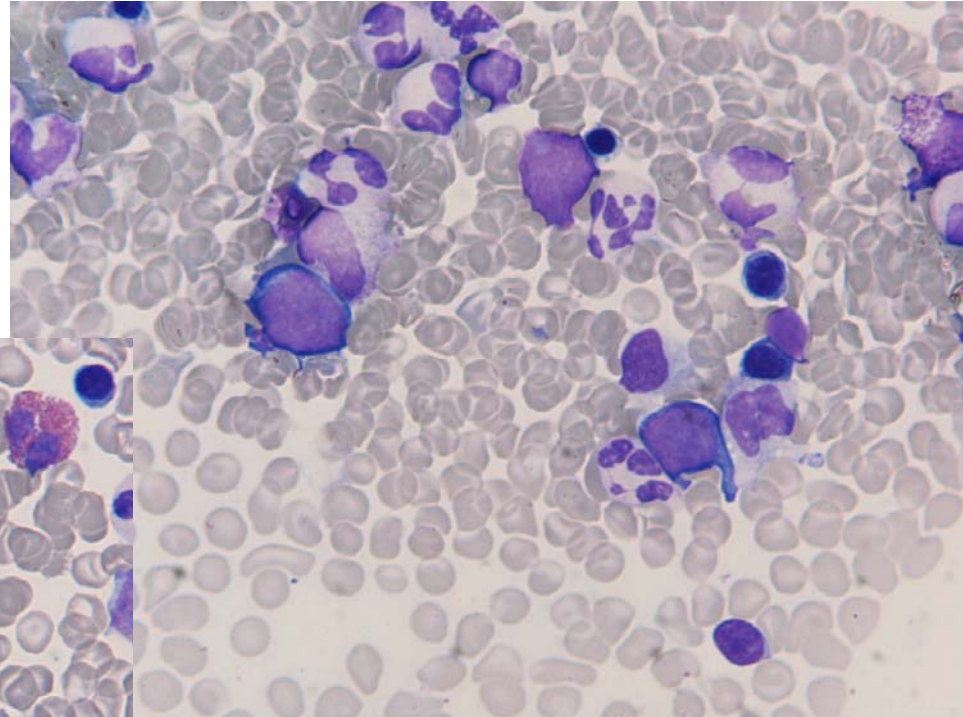




# Polycythemia vera (PV) (6)

## Beenmerg

hypercellulair BM  
(3 reeksen)



sterke rode reeks

rode voorlopers

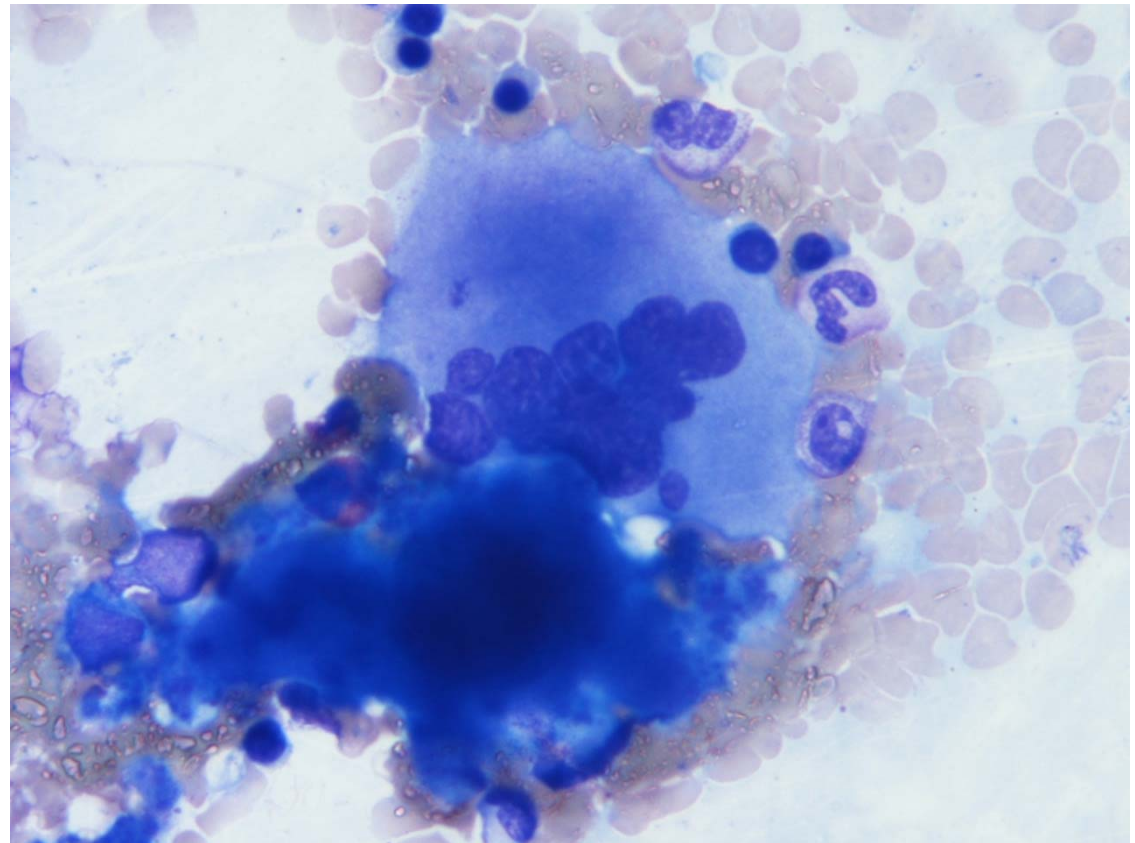




# Polycythemia vera (PV) (7)

## Beenmerg

- ↑ Mgb, polymorf (klein tot extreem groot), vaak sterk gelobd, clusters, geen dysplasie
- **geen** ↑ blasten



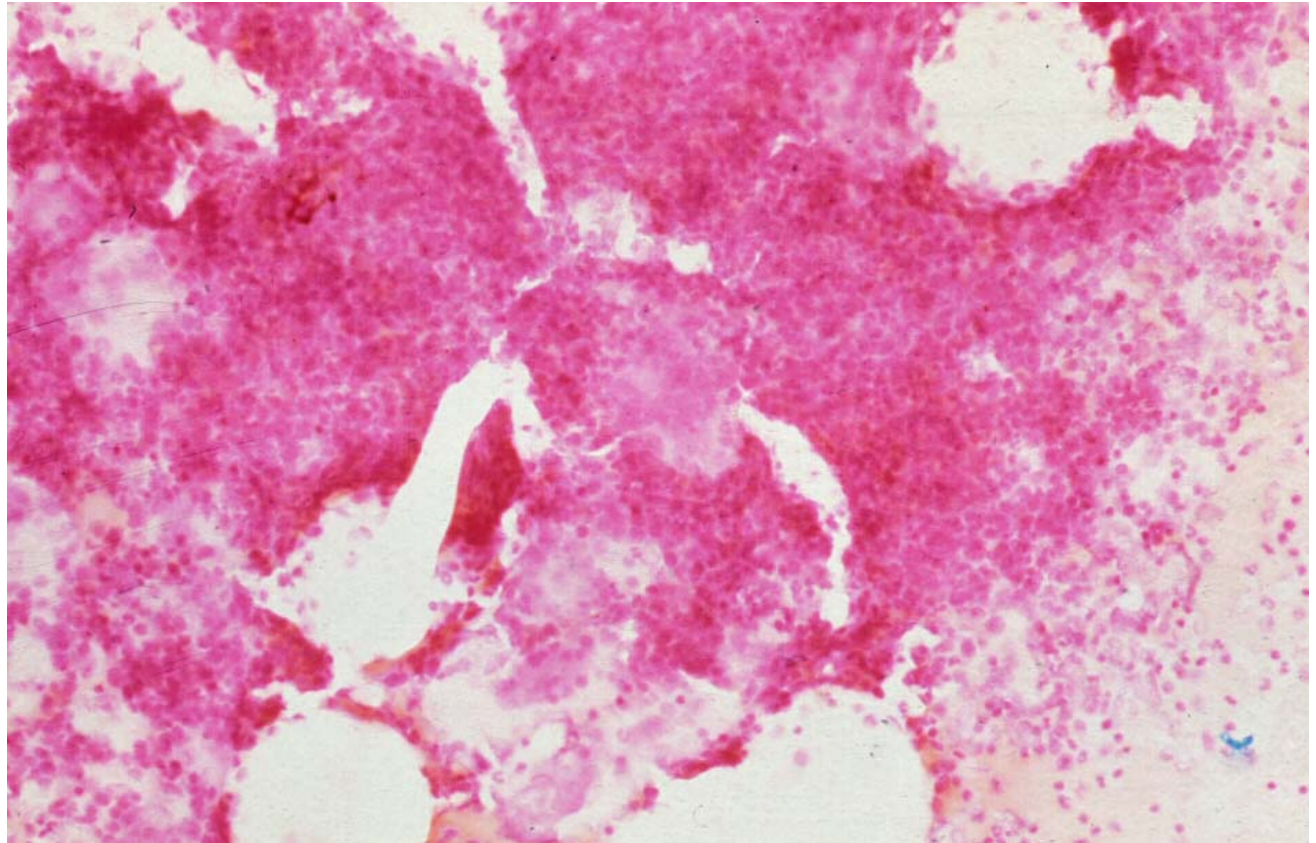




# Polycythemia vera (PV) (8)

## Beenmerg

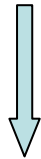
negatieve Fe-kleuring





# Chronische idiopatische myelofibrose (CIMF) (1)

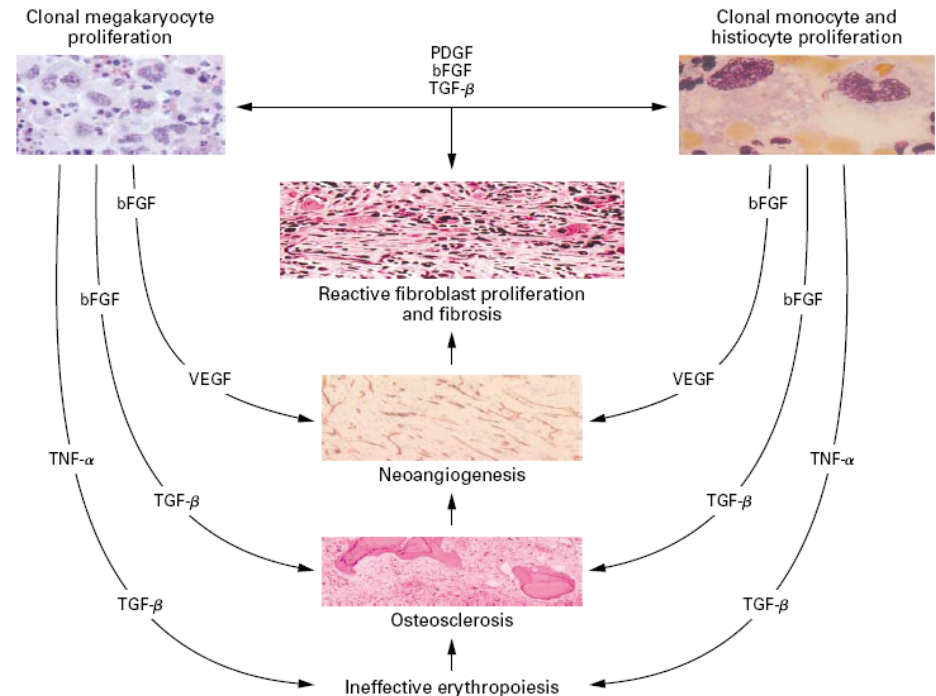
- = progressieve fibrosering (vorming van bindweefsel) van BM



extramedullaire hematopoïese  
(vnl. lever, milt)

- reactief,  
2° aan onderliggend clonaal proces

- idiopathisch versus na PV of ET





# Chronische idiopatische myelofibrose (CIMF) (2)

- mediane leeftijd 70j
- 0.5-1.5/100.000/jaar

## Kliniek

2 fasen

### **aanloopfase:**

milde symptomen zoals vermoeidheid, nachtzweeten, vermagering, .... of asymptomatisch  
geen of milde hepato/splenomegalie

### **fibrotische fase:**

matige tot sterke hepato/splenomegalie  
toegenomen extramedullaire hematopoïese



# Chronische idiopatische myelofibrose (CIMF) (3)

## Bloedwaarden

- lichte tot uitgesproken anemie
- matige tot sterke leucocytose en trombocytose, progressief nl of ↓
- zz blasten mogelijk

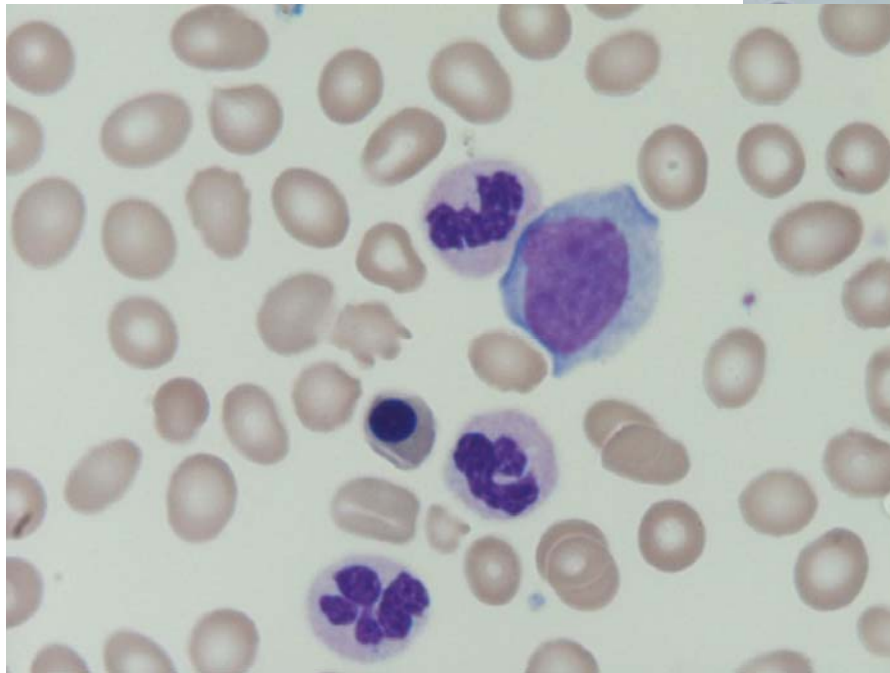
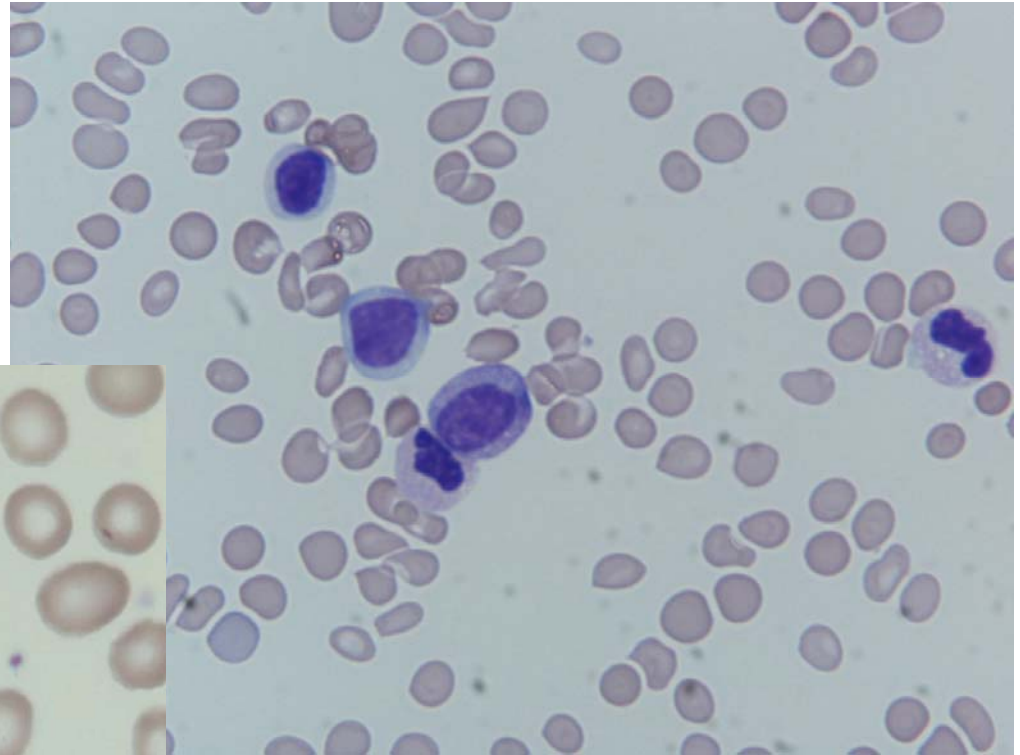




# Chronische idiopatische myelofibrose (CIMF) (4)

## Perifeer bloeditstrijkje

myeloïde voorlopers  
normoblast



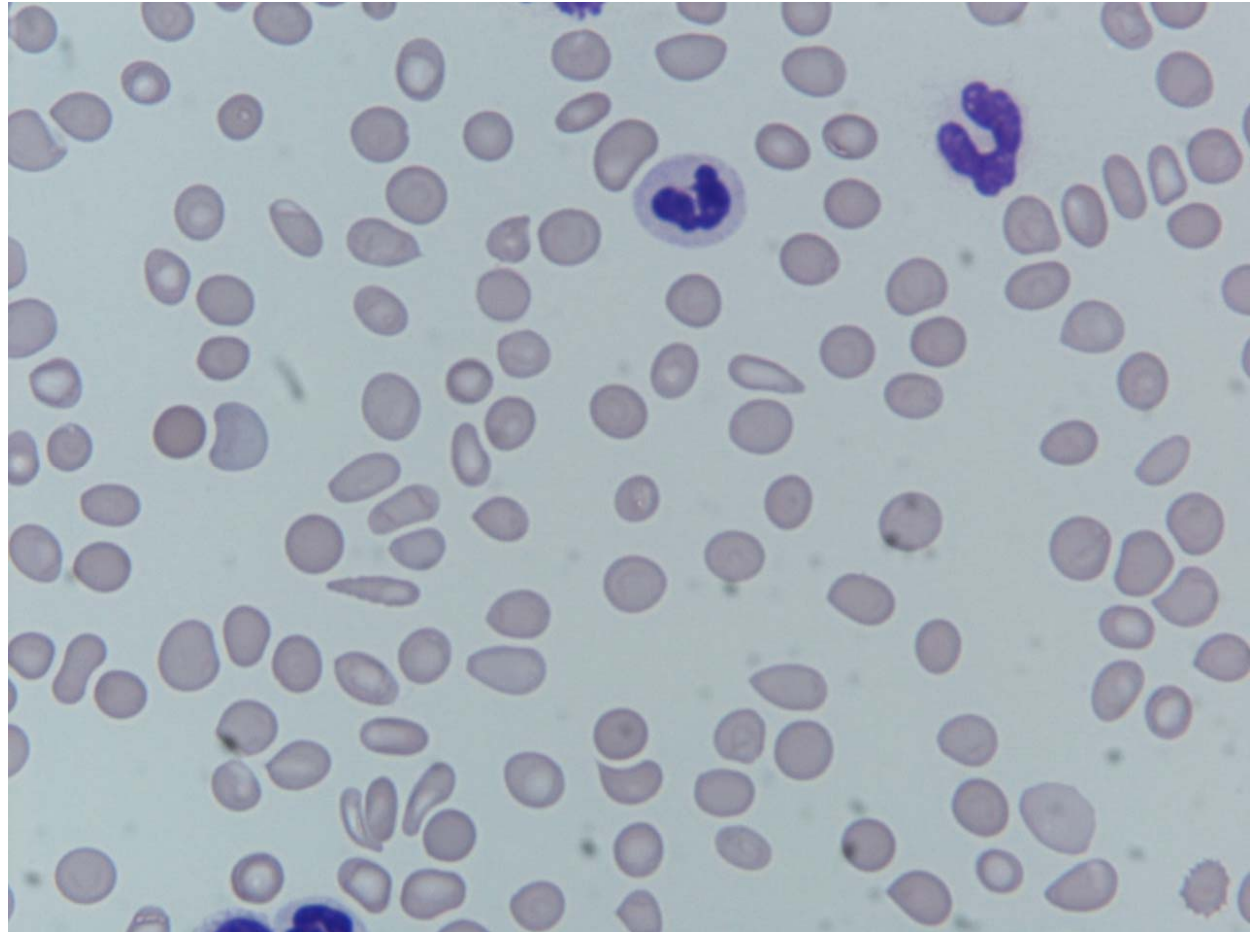
= leuco-erythroblastaire formule

# Chronische idiopatische myelofibrose (CIMF) (5)

## Perifeer bloeditstrijkje

traancellen

reuze-trombocyten,  
Mgk kernresten  
micromegakaryocyten





# Chronische idiopatische myelofibrose (CIMF) (6)

## Beenmerg

- aanloopfase:**
- hypercellulair
  - ↑ neutrofielen, linksverschuiving mogelijk (tot meta)
  - < 10% blasten
  - gedaalde erythropoïese
  - ↑ (atypische) Mgc (clusters, vaak groot, abnormaal gelobde kern en naaktkernige vormen)
  - lymfoïde haardjes mogelijk

- fibrotische fase:**
- celarm
  - vaak dry tap
  - depjes van biopt
  - **botboor = diagnostisch**



# CASUS (1)

- vrouw, 67 jaar
- sedert 1995: CML chronische fase (Phi+)
- nu: progressieve anemie en trombopenie, algemene malaise





# CASUS (2)

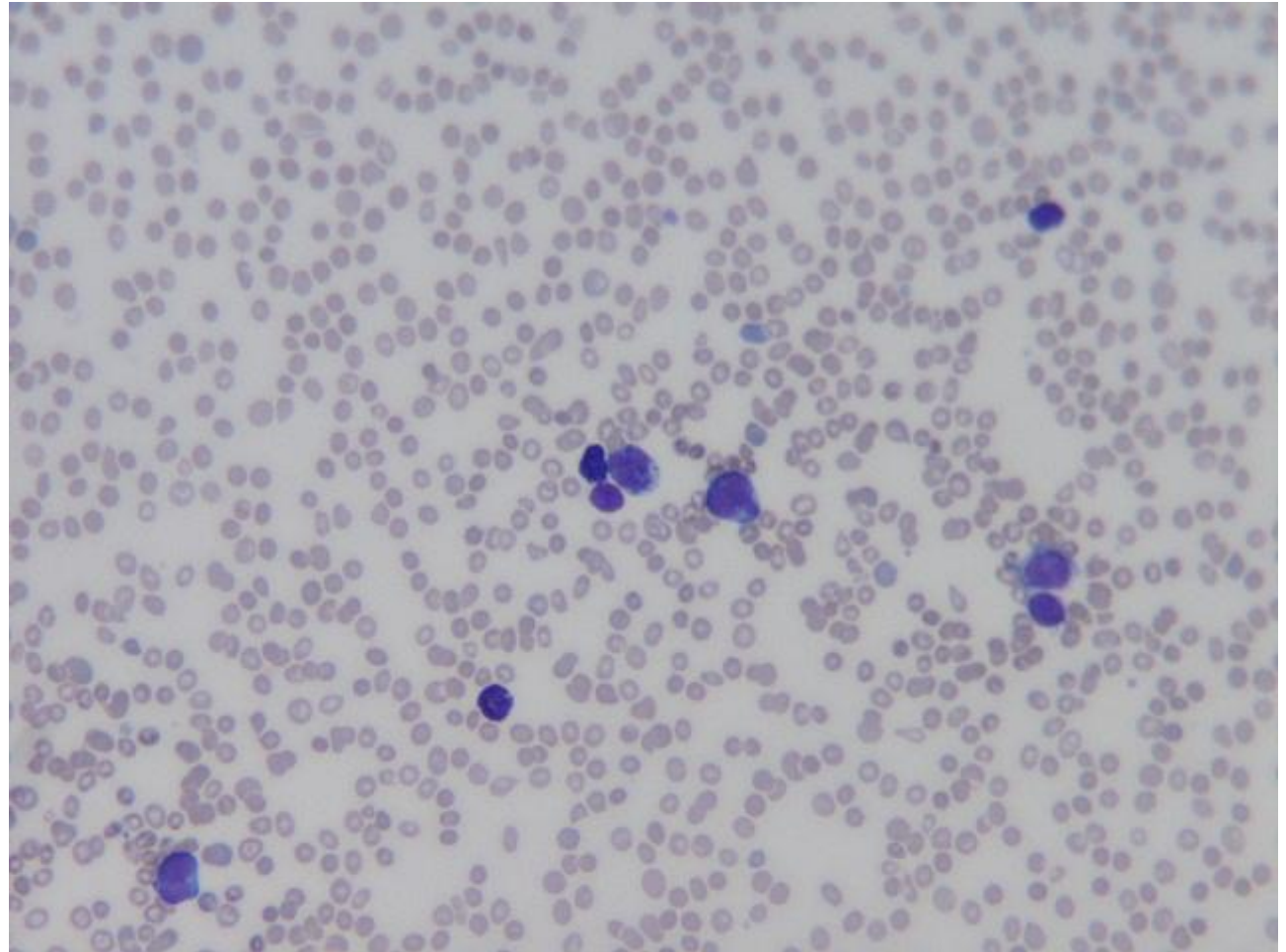
## Bloedwaarden

Hemoglobine	<b>8.7 g/dL</b>	12.0 - 16.0
Hematocriet	<b>0.287</b>	0.370 - 0.470
RBC telling	<b>3.23 10<sup>12</sup>/L</b>	3.90 - 5.60
MCV	88.9 fL	76.0 - 96.0
MCH	26.9 pg	27.0 - 32.0
MCHC	30.3 g/dL	30.0 - 35.0
RDW (maat voor anisocytose)	<b>18.3 %</b>	11.7 - 14.5
Reticulocyten telling	<b>3.0 %</b>	0.5 - 2.0
Reticulocyten telling	96 10 <sup>9</sup> /L	20 - 100
Immature reticulocyte fraction	<b>36.6 %</b>	5.0 - 21.0
Bloedplaatjes telling	<b>35 10<sup>9</sup>/L</b>	150 - 450
WBC telling	<b>42.7 10<sup>9</sup>/L</b>	4.0 - 10.0
Urinezuur	<b>6.0 mg/dL</b>	2.6 - 6.0
LDH	<b>2178 U/L</b>	240 - 480
CRP	<b>14.1 mg/L</b>	<= 5.0



# CASUS (3)

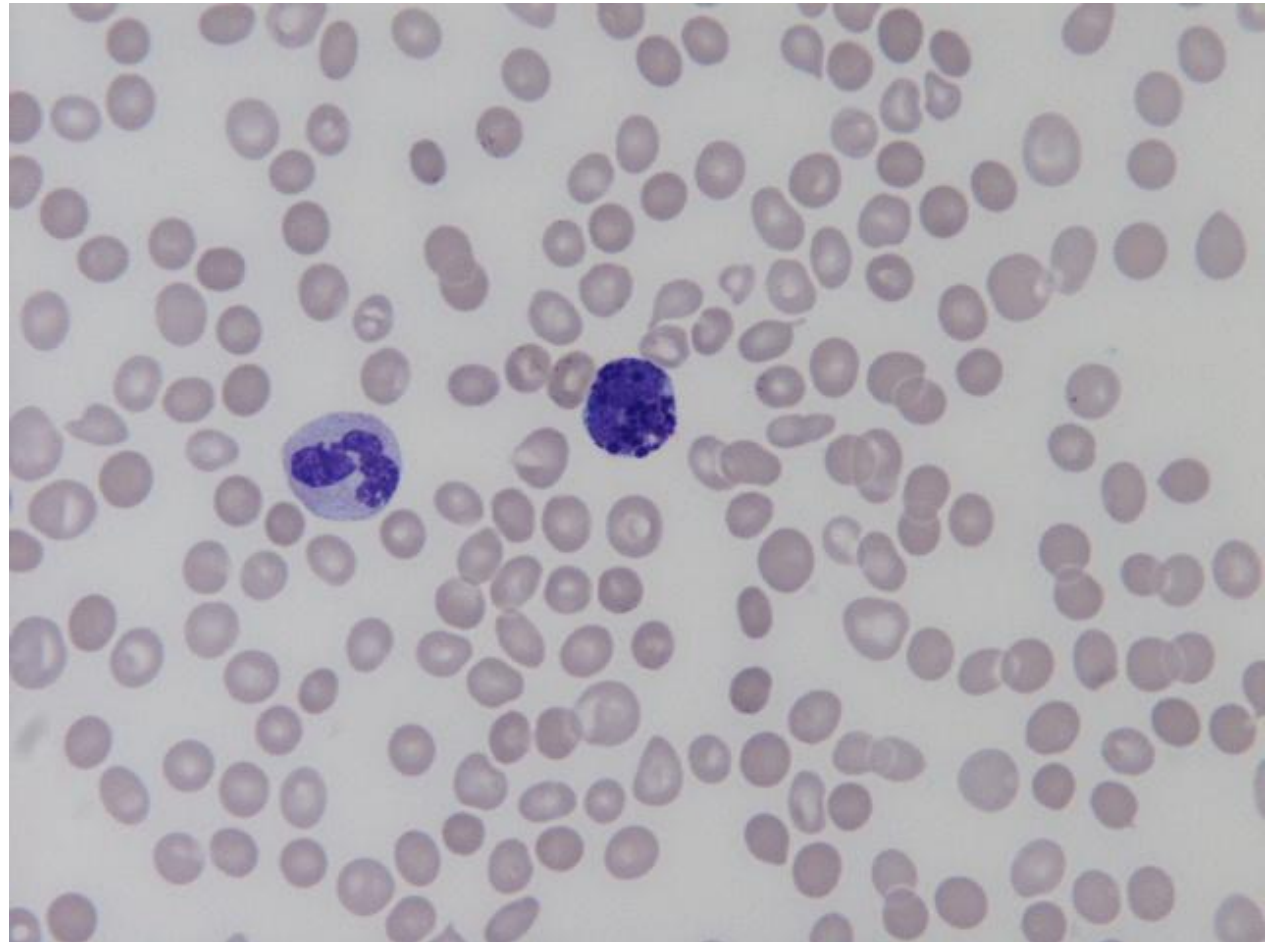
## Perifeer bloeditrijkje





# CASUS (4)

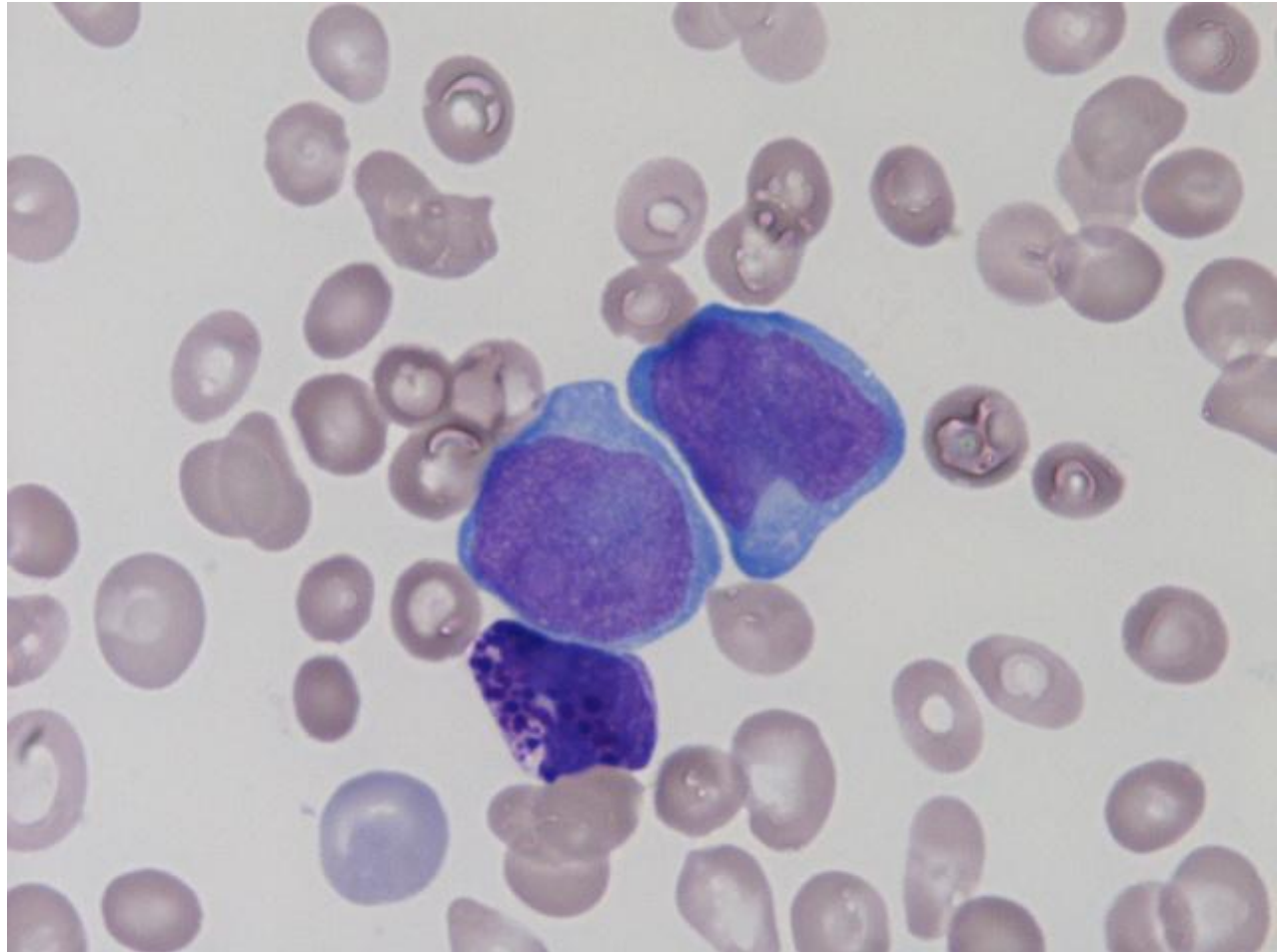
## Perifeer bloeditrijkje





# CASUS (5)

## Perifeer bloeditrijkje

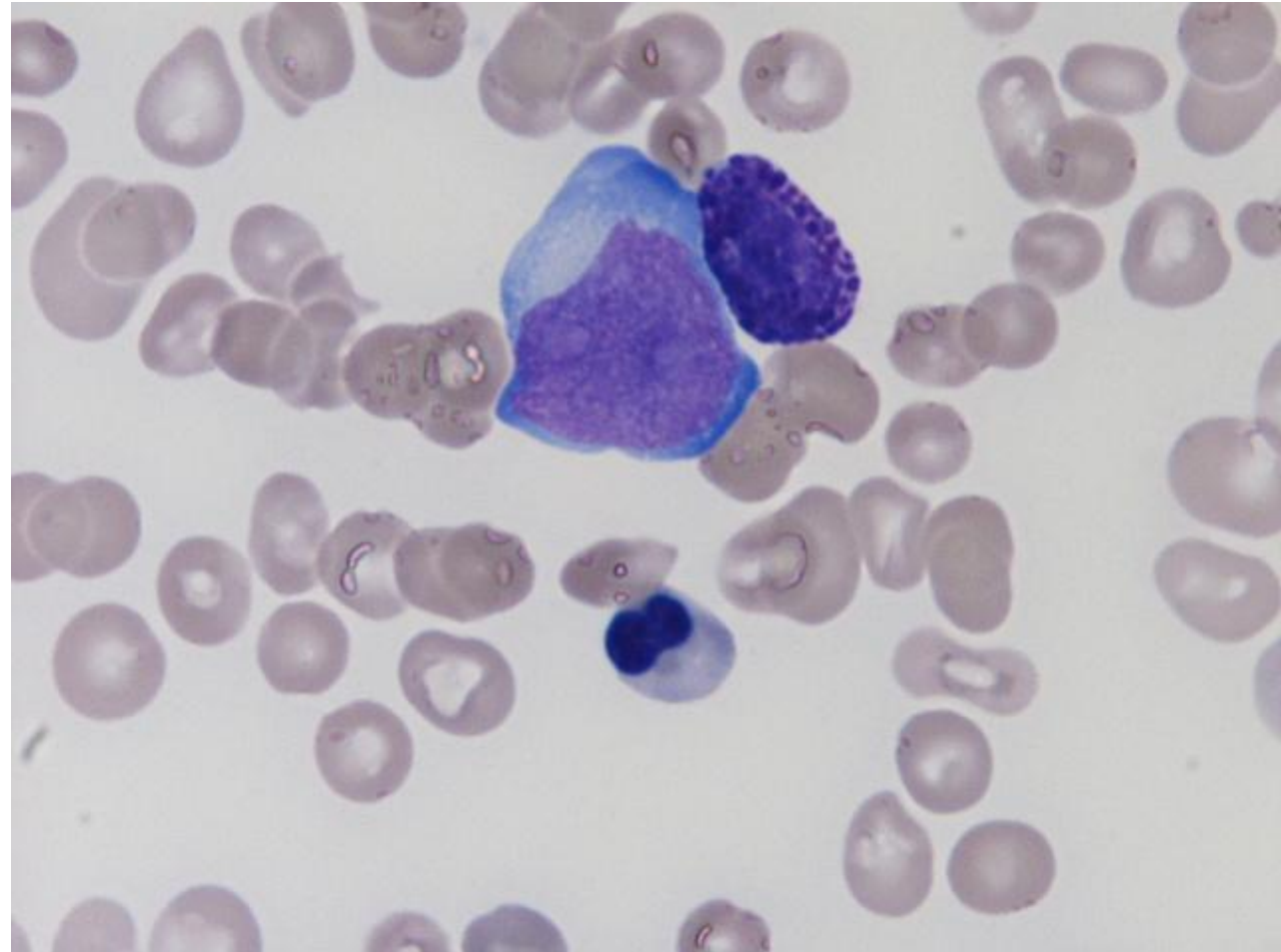






# CASUS (6)

## Perifeer bloeditrijkje





# CASUS (7)

## Perifeer bloeditstrijkje

### 1) RBC

Anisocytose  
Poikilocytose

Polychromasie  
Insluitsels

macrocyten 1+, microcyten 1+  
ovalocyten 1+, megalocyten zeldzaam  
1-3 fragmentocyten / 1000 RBC  
polychromasie 1+  
basofiele stippeling 1+

Aanwezigheid van 8 % normoblasten met dysplastische kenmerken.



# CASUS (8)

## Perifeer bloeduitstrijkje

2) WBC	Getelde witte bloedcellen	100		
	Blasten	<b>46.0</b>	<b>%</b>	
	Promyelocyten	1.0	%	
	Metamyelocyten	2.0	%	
	Neutrof. staafkernigen	1.0	%	<= 5.0
	Neutrof. segmentkernigen	4.0	%	35.0 - 79.0
	Eosinofielen	1.0	%	<= 6.0
	Basofielen	<b>32.0</b>	<b>%</b>	<= 1.0
	Lymfocyten	9.0	%	20.0 - 50.0
	(Pro-)monocyten	4.0	%	2.0 - 10.0
	Erytoblasten/100 WBC	<b>8</b>		

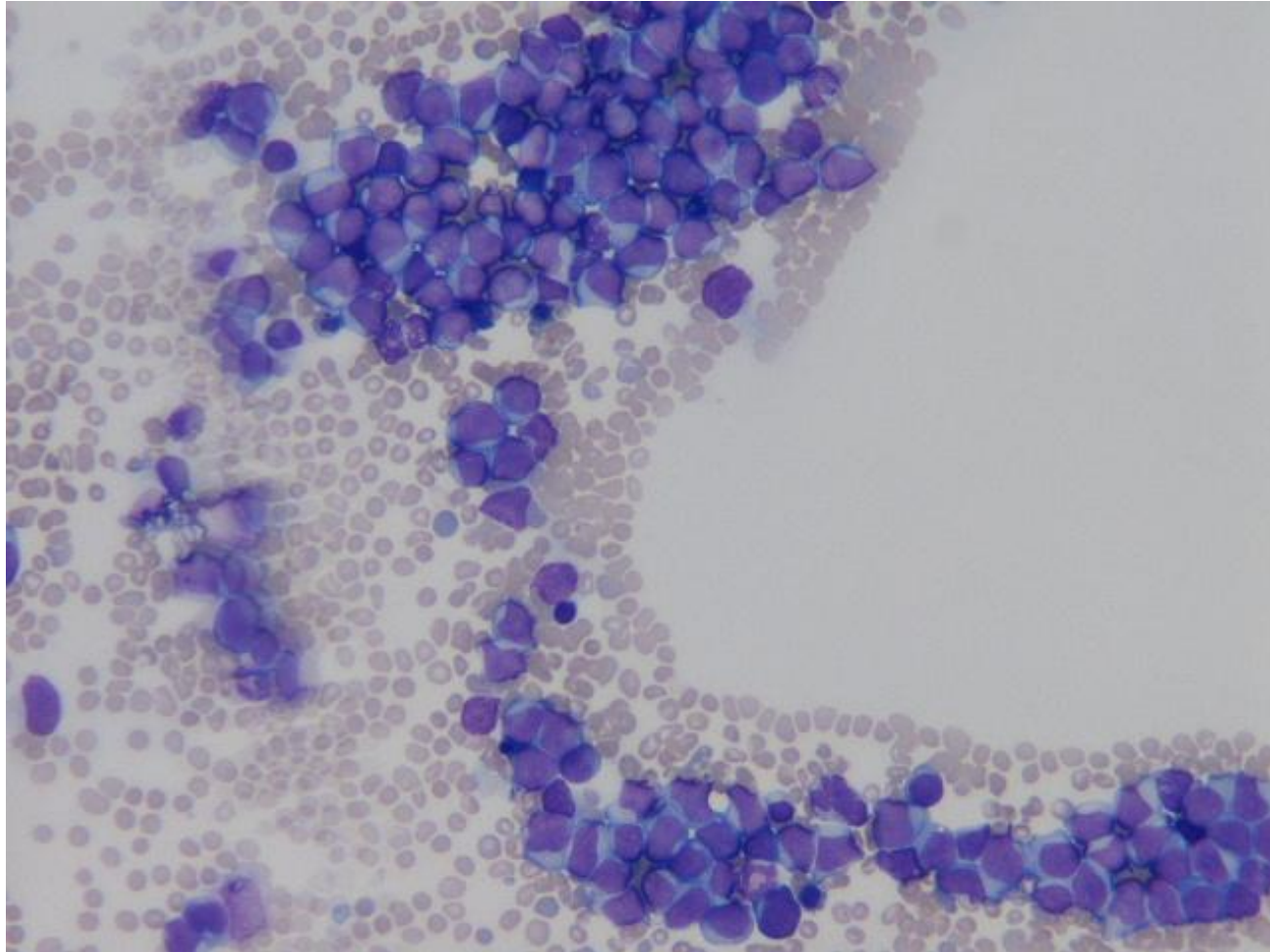
3) plaatjes                      geen bijzonderheden





# CASUS (9)

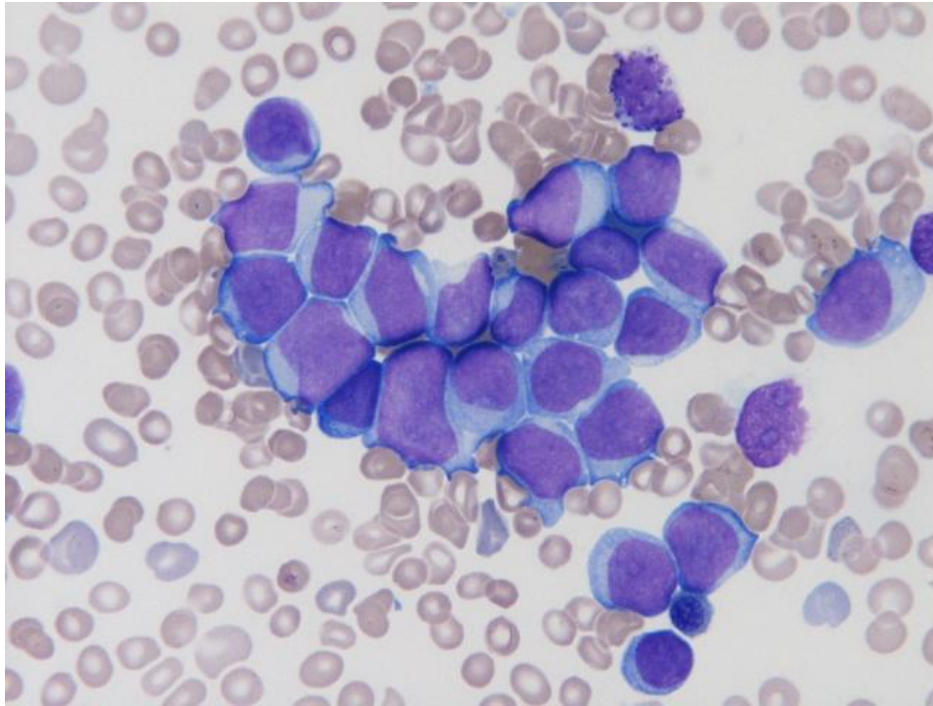
## Beenmerg



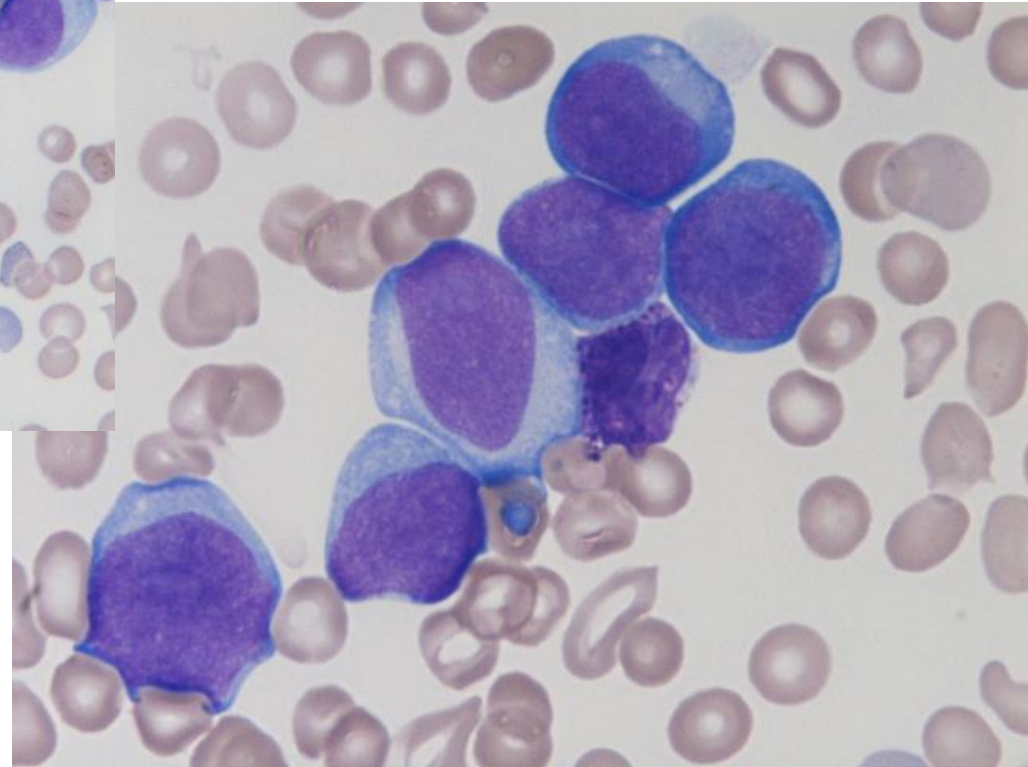




# CASUS (10)



## Beenmerg





# CASUS (11)

## Beenmerg

Getelde cellen	300		
Blasten	<b>63.0</b>	%	0.3 - 2.9
Neutrof. segmentkernigen	0.7	%	15.1 - 35.0
Basofielen en voorlopers	<b>22.3</b>	%	<= 0.6
Lymfocyten	4.3	%	6.9 - 24.5
(Pro-)monocyten	2.3	%	0.4 - 5.2
Late erythroblasten	<b>7.3</b>	%	15.0 - 35.5
Verhouding M/E	12.0		1.3 - 4.4

### Myeloïde reeks

Vertegenwoordiging      hypocellulair  
voornamelijk aanwezigheid van basofielen (22.3 %)

### Erytroïde reeks

Vertegenwoordiging      hypocellulair  
Uitrijping                  rechtsverschuiving  
Morfologie                  matige dyserythropoïese ovv cytoplasma insluitels, abnormale kernaflijning, megaloblastoïd

**Megakaryocyttaire reeks**      afwezig



# CASUS (12)

## Immuunfenotypering

De pathologische / relevante populatie bevindt zich in de gate bij de blasten.  
Het immunofenotype van deze populatie is als volgt: CD34, CD117 (partieel), CD13, CD33, HLA-DR (sterk) en CD25 (te gebruiken voor MRD).

### BESLUIT

Immunofenotypering toont de aanwezigheid van een populatie **leukemische myeloblasten** (+/- 68% op ANC): beeld passend bij de morfologische diagnose van acute myeloïde leukemie.

## Cytogenetica/moleculaire diagnostiek

### KARYOTYPE:

KLOON 1 : 46,XX,T(9;22)(Q34;Q11)[3]

KLOON 2 : 47,XX,T(9;22),+21[7]

Bemerking: In totaal werden 20 mitosen nagekeken op t(9;22) en t(9;22),+21 :

**3/20 mitosen met t(9;22) en 17/20 mitosen met t(9;22),+21.**

Cytogenetisch recidief met bijkomende klonale evolutie.



# CASUS (13)

## Cytogenetica/moleculaire diagnostiek

PCR follow-up CML

t(9;22)(q34;q11)BCR-ABL p210      positief

PCR follow-up CML

t(9;22)(q34;q11)BCR-ABL p190      positief

Protocol

BESLUIT: RQ-PCR werd uitgevoerd. De analyse was sterk positief voor het onderzochte **BCR-ABL p210 fusiegen** en zwak positief voor het BCR-ABL p190 fusiegen.

= transformatie van CML naar acute leukemie