

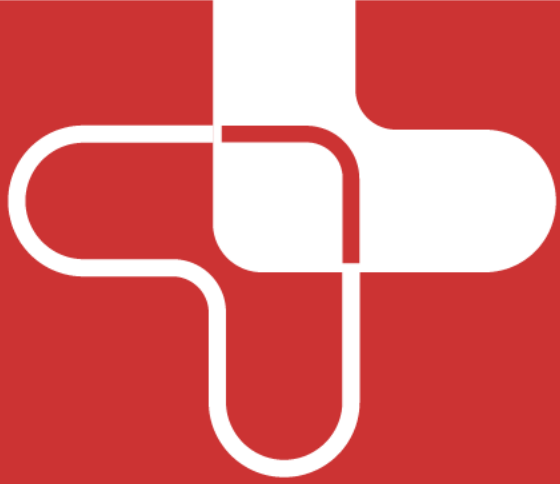


Afwijkingen in het routine perifeer bloedonderzoek

Margo Olbrecht
Klinisch Bioloog

Seminarie
2025

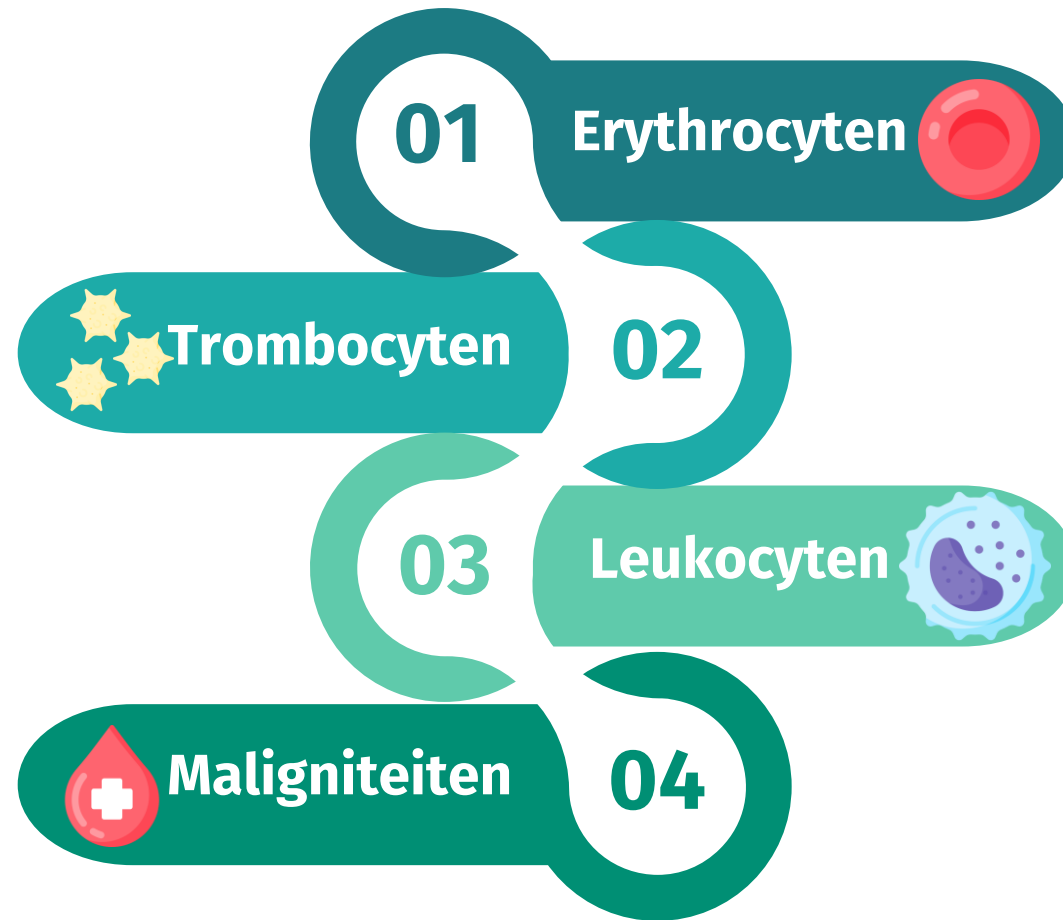




*Zeer vaak licht afwijkende resultaten bij routine PBO.
Wanneer moeten we verder uitwerken?
Wat mogen we niet missen bij deze
screeningsbloedafnames?*



Afwijkingen in het routine perifeer bloedonderzoek

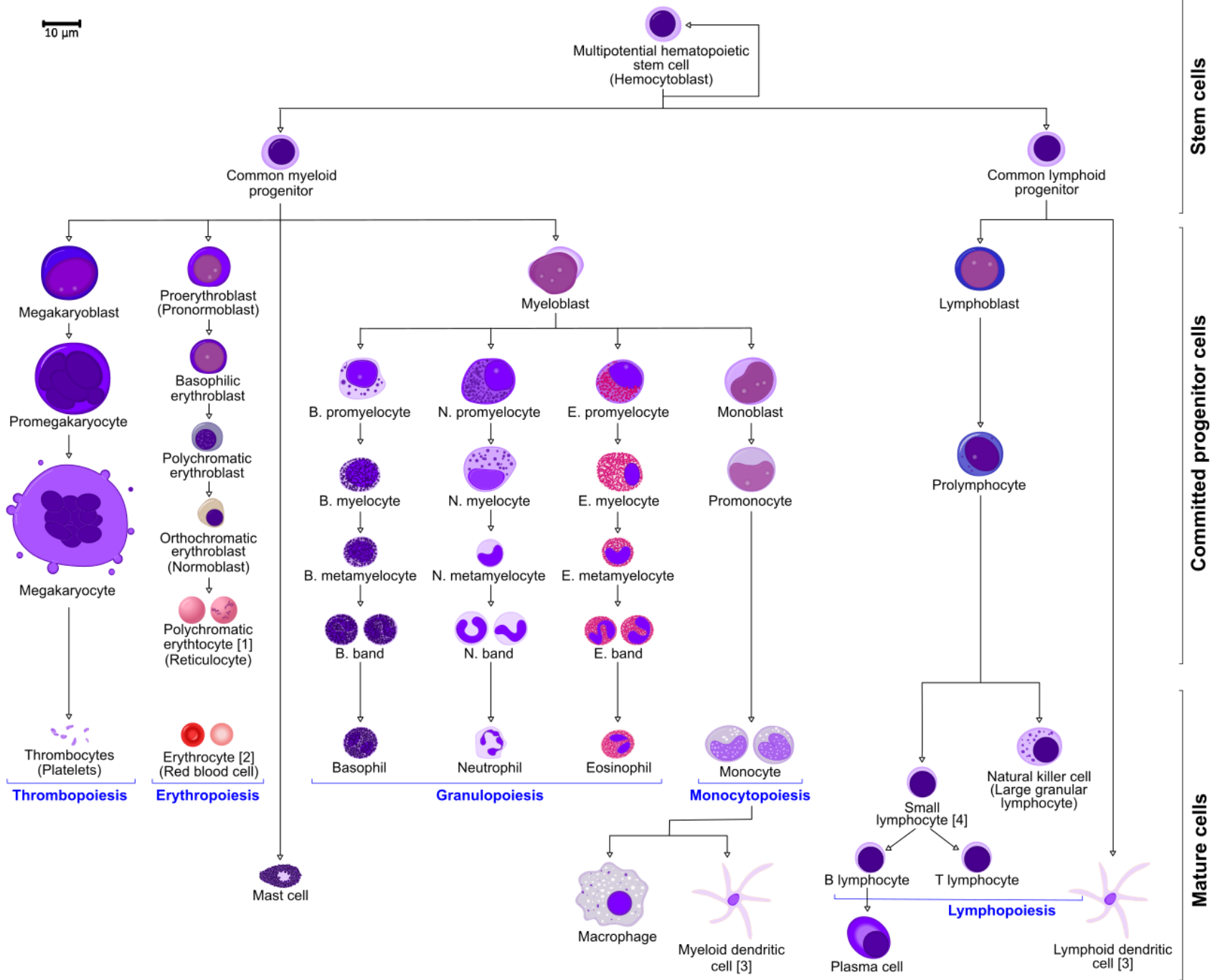


Hematopoëse

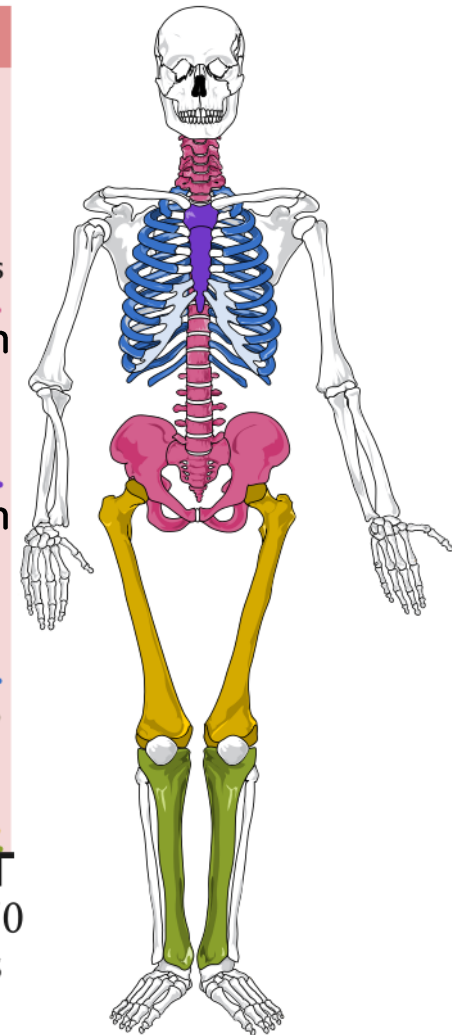
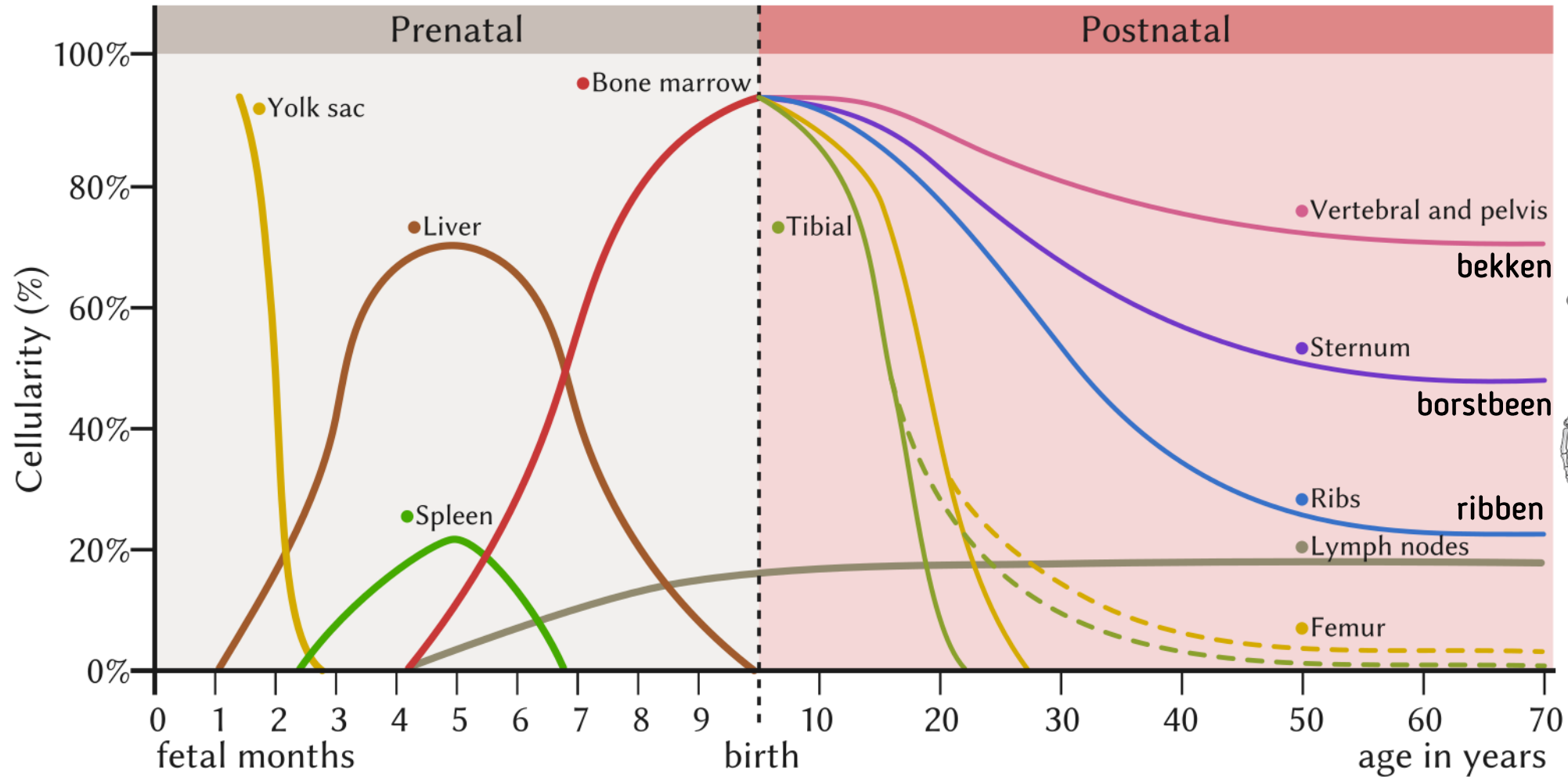
Bone marrow

Blood

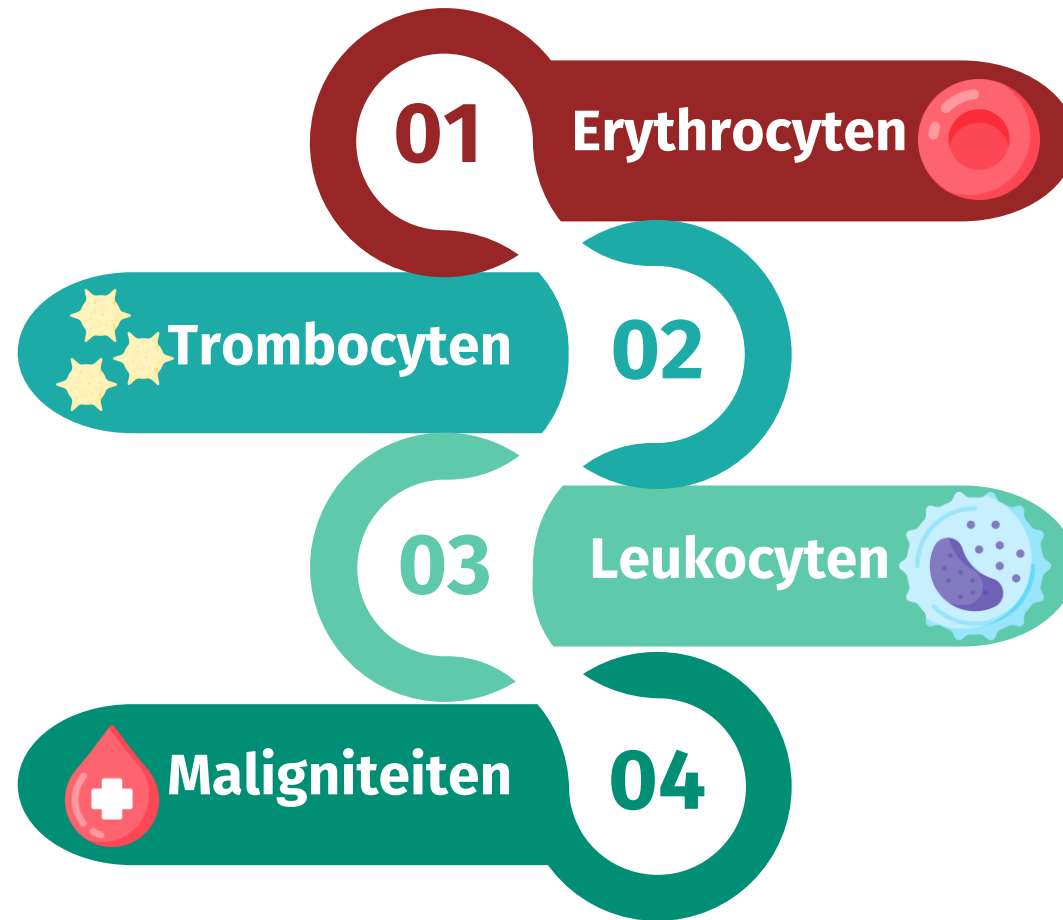
Tissue

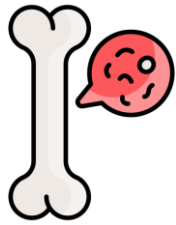


HEMATOPOIESIS



Afwijkingen in het routine perifeer bloedonderzoek



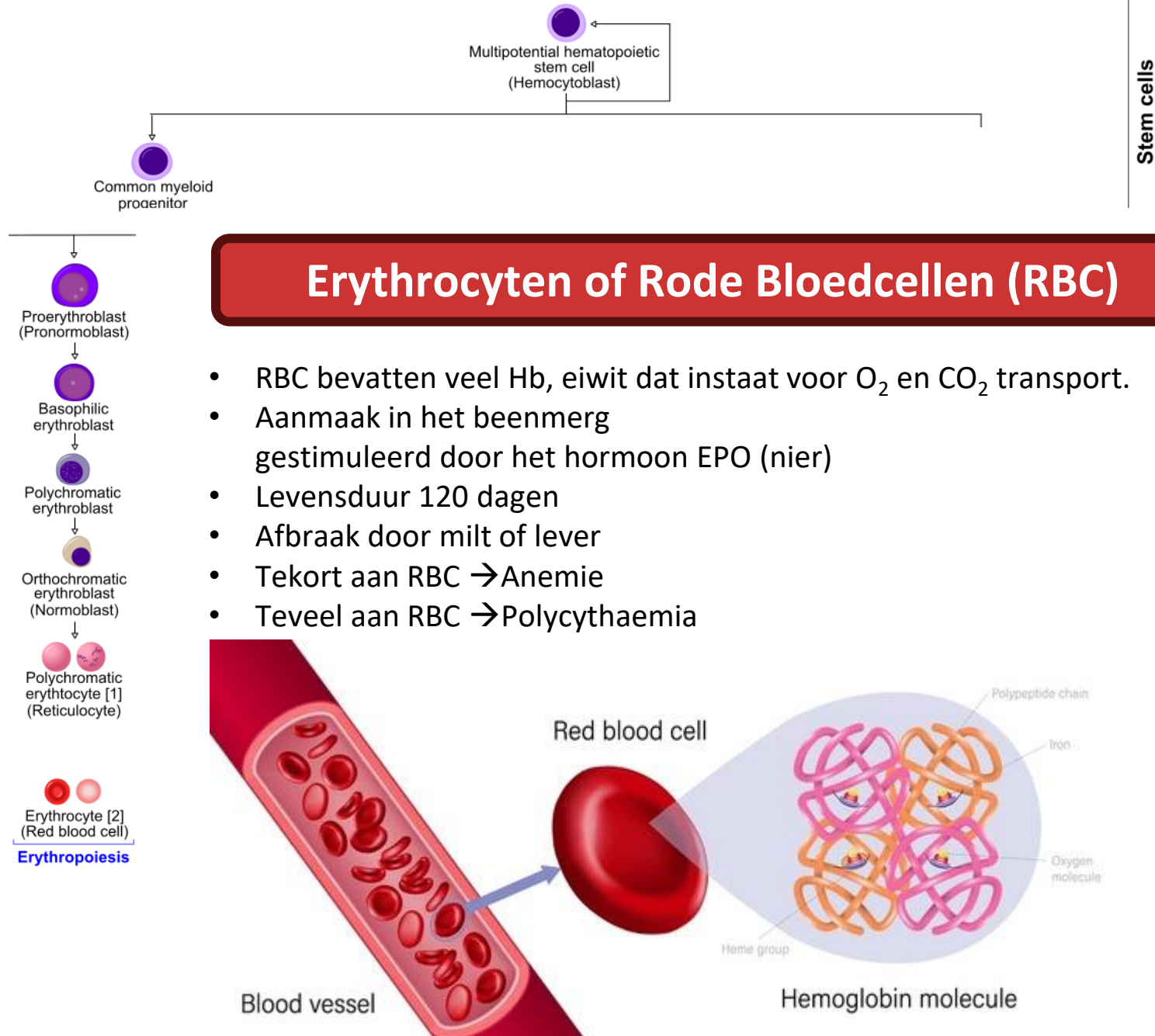


Bone marrow

Blood

Tissue

10 µm



Anemie

♂ Hb <13,0 g/dL
♀ Hb <12,0 g/dL

Kliniek:



Anemie of hemodilutie? Intense fysieke activiteit, zwangerschap?

Behandeling: ~ oorzaak → substitutie bij tekort, bloedtransfusie

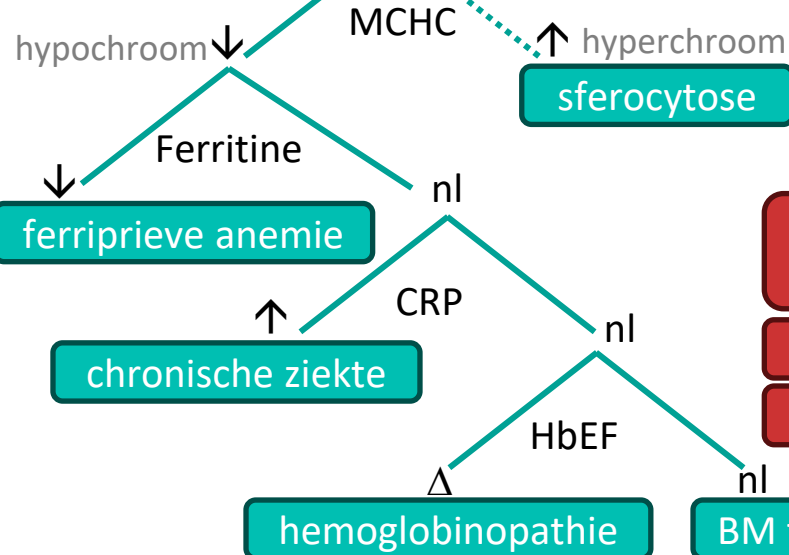


Hb <8 g/dL Transfusie ifv risicofactoren

Hb <7 g/dL Transfusie

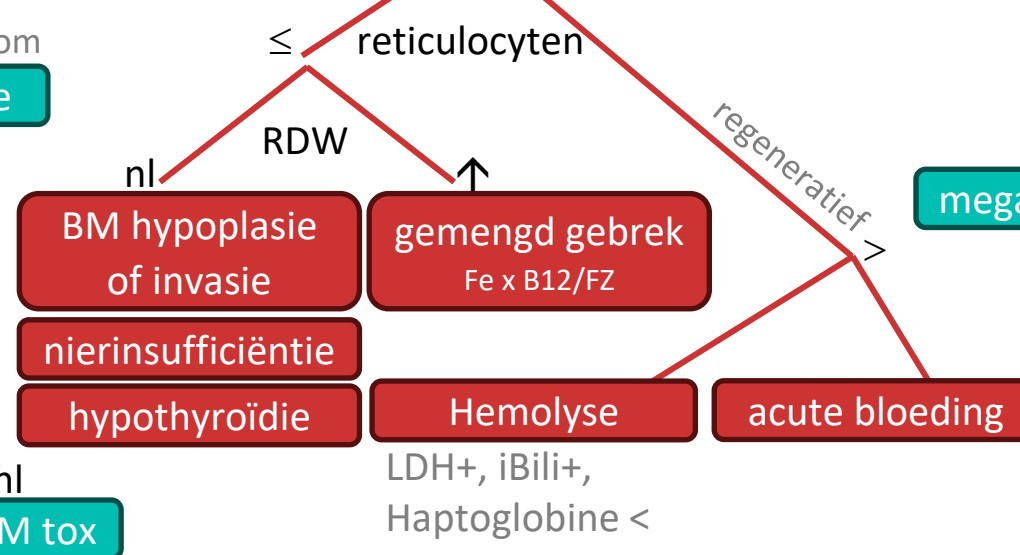
Microcytair

MCV <80 fL



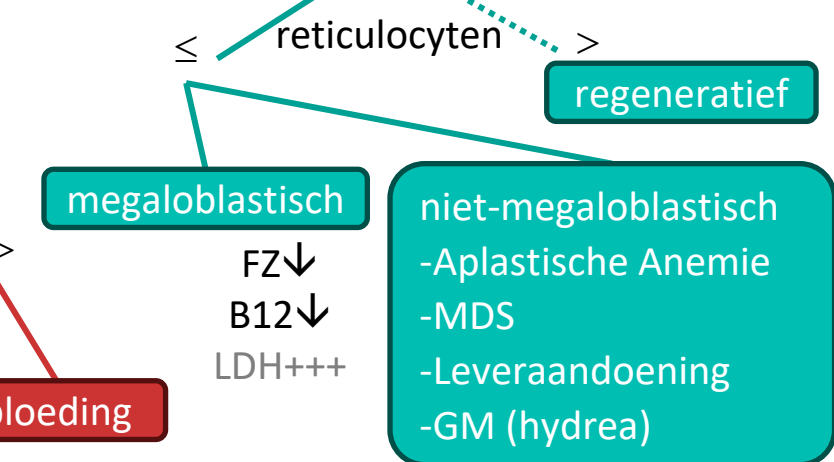
Normocytair

MCV 80-95 fL



Macrocytair

MCV >95 fL

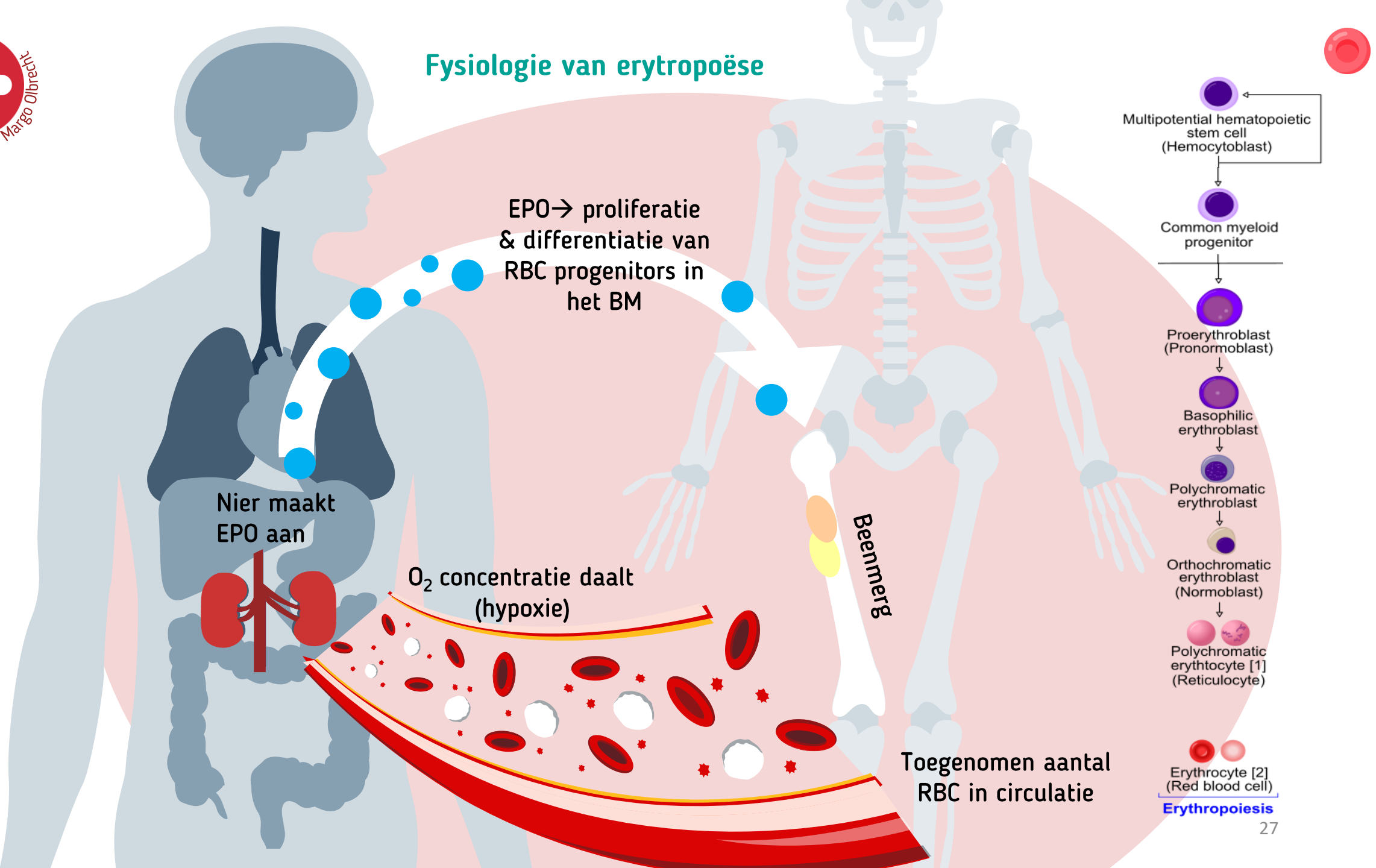


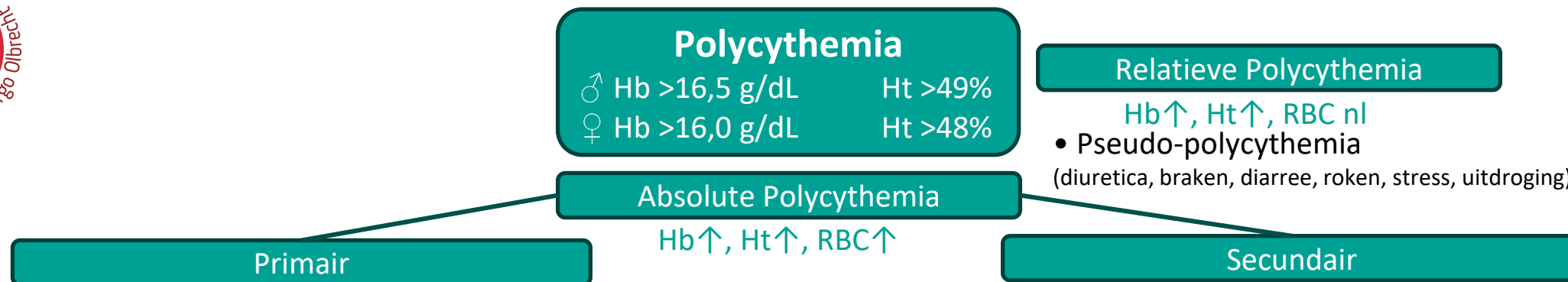
Polycythemia

Terminologie

- **Erythrocytose** (ook polycythemie genoemd)
 - is een abnormale verhoging van hemoglobine (Hb) en/of hematocriet (Hct) in perifeer bloed.
 - Verhoogd hemoglobine ♂ Hb >16,5 g/dL ♀ Hb >16,0 g/dL
 - Verhoogd hematocriet ♂ Ht >49% ♀ Ht >48%
- **Relatieve polycythemie** - Hemoconcentratie, of een verhoging van Hb en/of Hct als gevolg van een afname van het plasmavolume alleen (d.w.z. zonder een toename van de RBC-massa) wordt relatieve polycythemie genoemd.
- **Absolute polycythemie** - Absolute polycythemie verwijst naar een toename van de RBC-massa, die meerdere oorzaken heeft en kan worden gecategoriseerd als primaire of secundaire polycythemie.
- **Primaire polycythemie** - Primaire polycythemie verwijst naar een toename van de RBC-massa veroorzaakt door een mutatie (verworven of geërfd) in RBC-progenitorcellen.
- **Secundaire polycythemie** - Secundaire polycythemie verwijst naar een toename van de RBC-massa veroorzaakt door verhoogd serum erytropoëetine (EPO).

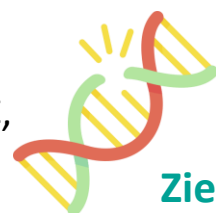
Fysiologie van erythropoëse





Polycythemia Rubra Vera (PV)

Pathofysiologie: JAK2 mutatie → proliferatie RBC, plaatjes en granulocyten → hyperviscositeit ±60j



Ziekte van Vaquez

Diagnose

PBO: Hb ↑, Ht ↑, RBC ↑, EPO ↓
 (normochroom, normocytair)

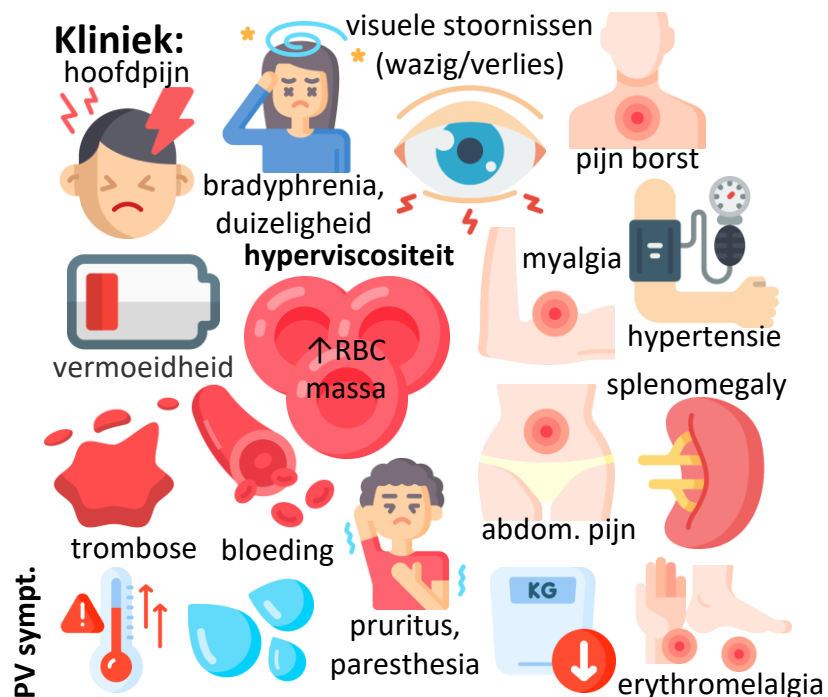
Moleculair onderzoek: JAK2+

- JAK2 V617F (95%)
- JAK2 exon12 (3%)
- MPL (<1%)
- CALR (<1%)

BM: Hypercellulair, Panmyelose
 (proliferatie erythroide reeks meest uitgesproken)

Behandeling: target Ht <45%
 hydratatie ↑, phlebotomy, Aspirin, Hydroxurea
 CV♥ risico ↓

Complicatie: progressie naar MF of AML



- Hypoxie: sEPO ↑
 - Hart/Longaandoening
 - Hoogtetraening
 - Roken, CO vergiftiging
 - Slaapapneu, hypoventilatie
 - Renale arteriële stenose
 - Post-niertransplantatie
 - Endocriene aandoening
- Zuurstofonafhankelijk
 - Geneesmiddelen (SGLT2i, EPO, androgenen)
 - Maligne tumor (EPO)

WHO PV criteria

Major criteria

1. Hemoglobin >16.5 g/dL in men



Hemoglobin >16.0 g/dL in women

or,

Hematocrit >49% in men

Hematocrit >48% in women

or,

increased red cell mass (RCM)*

2. BM biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic, and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size)



3. Presence of *JAK2V617F* or *JAK2* exon 12 mutation



Minor criterion

Subnormal serum erythropoietin level

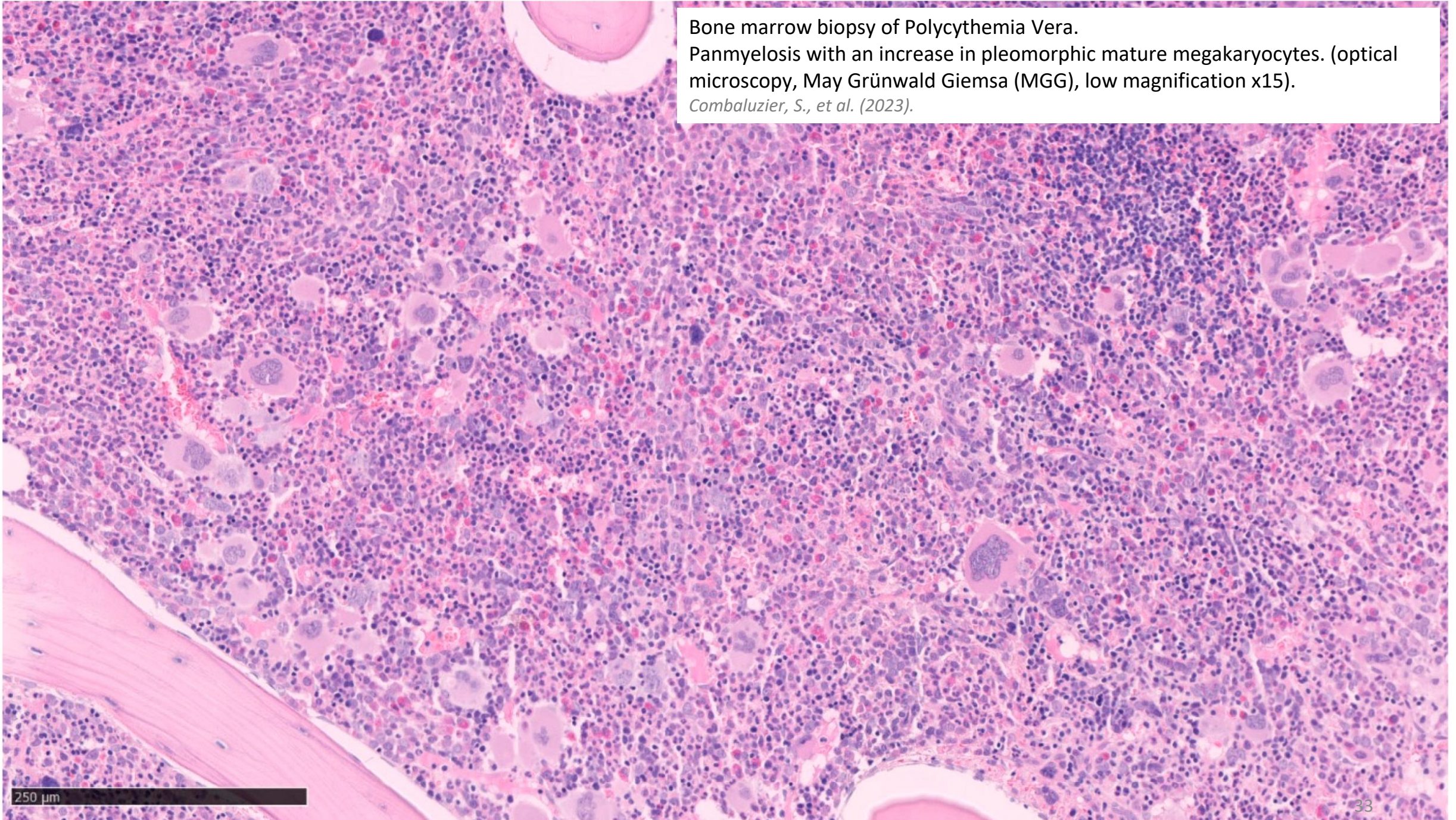


Diagnosis of PV requires meeting either all 3 major criteria, or the first 2 major criteria and the minor criterion†

*More than 25% above mean normal predicted value.

†Criterion number 2 (BM biopsy) may not be required in cases with sustained absolute erythrocytosis: hemoglobin levels >18.5 g/dL in men (hematocrit, 55.5%) or >16.5 g/dL in women (hematocrit, 49.5%) if major criterion 3 and the minor criterion are present. However, initial myelofibrosis (present in up to 20% of patients) can only be detected by performing a BM biopsy; this finding may predict a more rapid progression to overt myelofibrosis (post-PV MF).

Bone marrow biopsy of Polycythemia Vera.
Panmyelosis with an increase in pleomorphic mature megakaryocytes. (optical
microscopy, May Grünwald Giemsa (MGG), low magnification x15).
Combaluzier, S., et al. (2023).



Causes of erythrocytosis/polycythemia

Relative polycythemia = hemoconcentratie = pseudo-polycythemia	Hb↑, Ht↑, RBC nl
Volume contraction (eg, diuretics, vomiting, diarrhea, smoking)	
Absolute polycythemia	Hb↑, Ht↑, RBC↑
Primary polycythemia	door mutatie
Inherited (germline mutations): - Primary familial and congenital polycythemia (eg, <i>EPOR</i> mutation) - Chuvash polycythemia/<i>VHL</i> mutation, some features of primary but more features of secondary erythrocytosis	
Acquired (somatic mutations; clonal): Polycythemia vera (<i>JAK2</i> mutations) PV	
Secondary polycythemia (elevated or inappropriately normal serum erythropoietin [EPO])	sEPO↑
Inherited (germline mutations): <i>VHL</i> – Chuvash polycythemia also has some features of primary erythrocytosis/and some other <i>VHL</i> mutations. <i>EGLN1</i> – Loss-of-function mutations of <i>EGLN1</i> (encoding proline hydroxylase 2 [PHD2]) <i>EPAS1</i> – Gain-of-function mutations of <i>EPAS1</i> (encoding HIF-2 alpha) <i>CYBSR3</i> – Cytochrome b5 reductase deficiency causing congenital methemoglobinemia* <i>BPGM</i> – Bisphosphoglyceromutase loss-of-function mutations <i>HBA1/2</i>, <i>HBB</i> – Variants affecting globin chains can cause high oxygen affinity	
Acquired (appropriate and inappropriate)	
Hypoxia: Pulmonary disease; associated with arterial oxygen desaturation cyanosis and clubbing. Alveolar hypoventilation; <i>Central form</i> may be a result of cerebral vascular accident, Parkinsonism, encephalitis. <i>Peripheral form</i> may be a result of myotonic dystrophy, poliomyelitis, spondylitis, or severe obesity Sleep apnea; only <5% of subjects develop erythrocytosis, and those tend also to be hypoxic during day or take androgens. Cardiovascular (Eisenmenger syndrome) High-altitude acclimatization Renal causes: - Following renal transplantation - Others (eg, renal artery stenosis, cysts, hydronephrosis) Endocrine disorders: Pheochromocytoma, aldosterone-producing adenomas, Bartter syndrome Cerebellar hemangiomas (approximately 15% of patients have erythrocytosis) and other tumors (uterine myoma and hepatoma) Neonatal erythrocytosis	
Autonomous EPO production: - EPO-producing tumors (eg, hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma, hemangioblastoma, pheochromocytoma, uterine leiomyomata) TEMPI syndrome. Patients with erythrocytosis, elevated EPO and monoclonal gammopathy have been described as TEMPI syndrome. It consists of (1) telangiectasias; (2) elevated EPO and erythrocytosis; (3) monoclonal gammopathy; (4) perinephric fluid collections; and (5) intrapulmonary shunting.	
Other causes	
SGLT2 (sodium-glucose co-transporter-2) inhibitors	
Athletic performance-enhancing agents (eg, recombinant erythropoiesis-stimulating agents, autologous transplantation ["blood doping"], androgens or anabolic steroids)	
Cobalt toxicity	

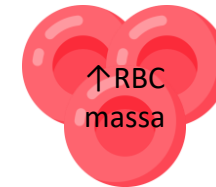
Polycythemia

♂ Hb >16,5 g/dL	Ht >49%
♀ Hb >16,0 g/dL	Ht >48%



Dringende noodzaak van evaluatie?

- Patiënten met **medische noodsituaties** gerelateerd aan polycythemie = dringend behandelen
 - bv. cerebrovasculair accident, pijn op de borst, ...
- Voor andere patiënten is de urgentie van evaluatie gerelateerd aan de
 - mate van polycythemie en de
 - aanwezigheid van bevindingen die wijzen op de aanwezigheid van
 - polycythemia vera (PV), een ander myeloproliferatief neoplasma (MPN) of andere kankers.
- Een patiënt met **Ht ≥60%** en pruritus, erytromelalgie en abdominale last (splenomegalie?) moet bijvoorbeeld onmiddellijk worden geëvalueerd vanwege de waarschijnlijkheid van PV en het aanzienlijke risico op bijbehorende **trombose** of andere **complicaties**.
- Omgekeerd kan een asymptomatische volwassene met Ht 50% binnen enkele dagen tot weken worden geëvalueerd.



trombose



bloeding



pruritus,
paresthesia



abdom. pijn



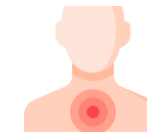
splenomegaly



myalgia



hypertensie

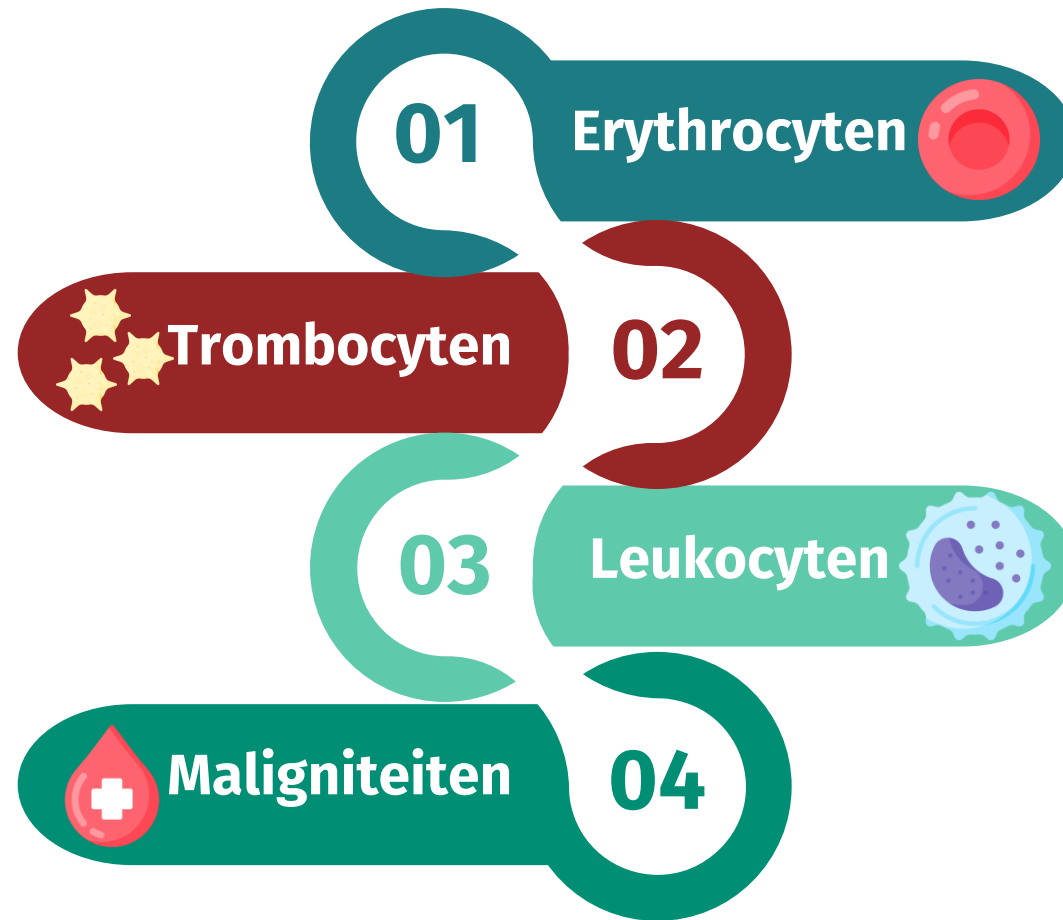


pijn borst

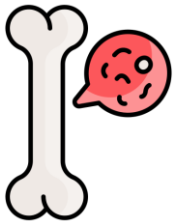


erythromelalgia

Afwijkingen in het routine perifeer bloedonderzoek



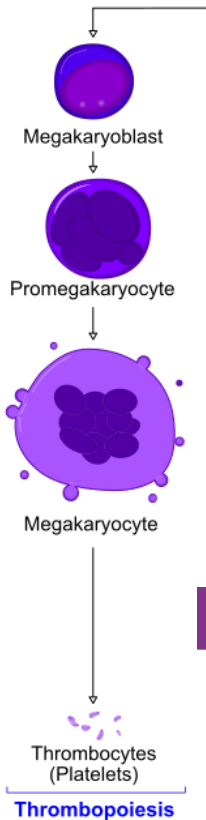
Hematopoëse



Bone marrow

Blood

Tissue

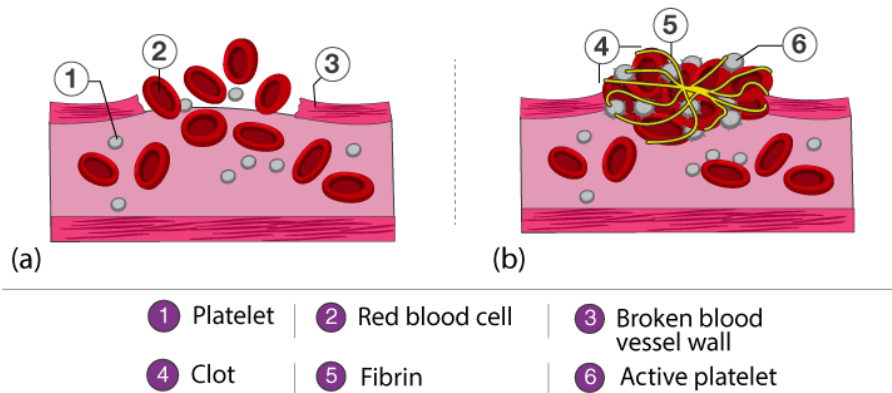


10 µm

Trombocyten of bloedplaatjes

- Trombocytenaggregatie → bloedstolling
- Aanmaak in het beenmerg
- Levensduur 7 à 10 dagen
- Afbraak in de milt en lever
- Opslag in de milt
- Tekort aan Plt → Trombocytopenie
- Teveel aan Plt → Trombocytose

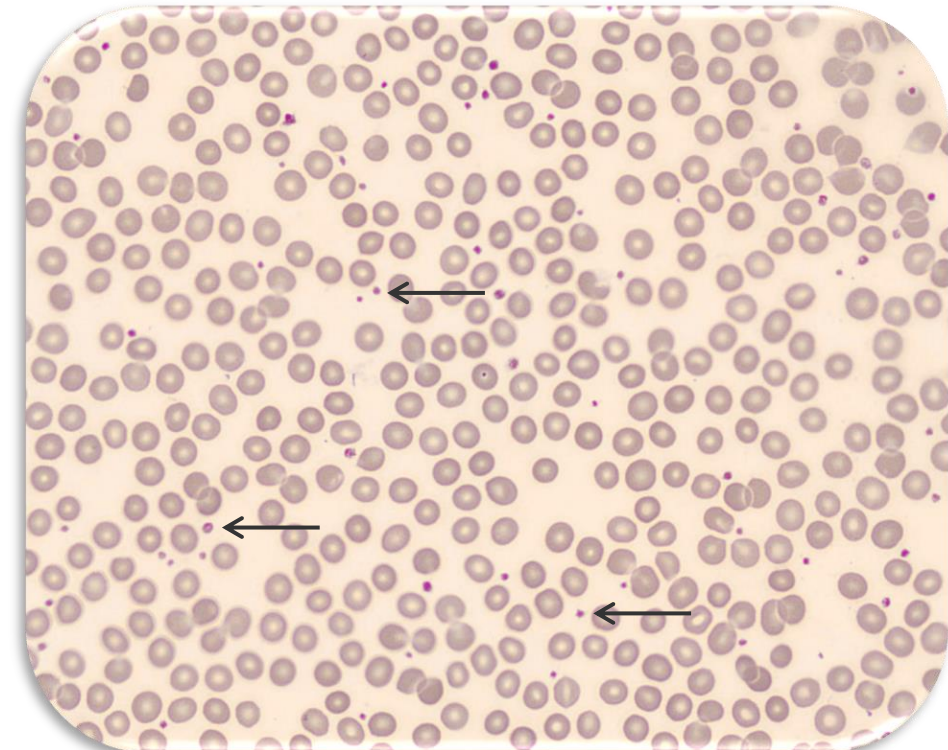
PLATELETS AND COAGULATION



Multipotential hematopoietic stem cell (Hemocytoblast)

Common myeloid

Stem cells



Trombocytopenie

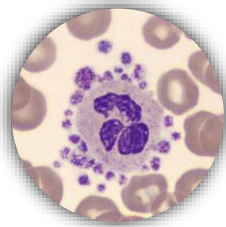
$<100 \times 10^3/\mu\text{L}$



Pseudotrombopenie

!Geen bloedingstekens

- **EDTA-induced pseudotrombopenie**
- Plaatjesaggregaten
- EDTA-Satellitisme
- Stolsel



→ nieuwe tube 
 → bepaling op citraat  of heparine 
 → afname: volgorde (SCHEF)
 & homogenisatie  in vitro



Kliniek: bloedingsneiging

$>50 \times 10^3/\mu\text{L}$: asymptomatisch

$<50 \times 10^3/\mu\text{L}$: risico **ernstige bloeding** bij trauma

$<20 \times 10^3/\mu\text{L}$: transfusienood 

$<10 \times 10^3/\mu\text{L}$: risico spontane bloedingen  

↑verbruik

- TMA (**TTP**, HUS, DIC, HELLP)
 - Immuun-gemedieerd
 - ITP* (reuzeplaatjes)
 - HIT
 - SLE, CLL, NHL
 - sepsis/infectie
 - infectie: HIV*, **malaria**, viraal
 - drug-induced
 - post-transfusioneel
 - Pooling in de milt: organomegalie
 - splenomegalie/hypersplenisme
 - verhoogde afbraak
 - Chronisch leverlijden: levercirrose, ethylisme (ook ↓aanmaak TPO)
- !Schistocyten (MAHA!)

↓productie

- BM-infiltratie (neoplasie)
 - leukemie/lymfoom
 - myelofibrose
 - MDS
 - merginfiltratie door metastatische cellen
 - myeloom
 - Gaucher ziekte
- PNH
- Zwangerschap 3^e trim (spontane resolutie)
- Megaloblastische anemie
- BM aplasie/hypoplasie
 - cytostatica
 - radiotherapy
 - aplastische anemie
- Selectief op niveau van de MK
 - congenitale/erfelijke
 - GM (BM tox & chemo)
 - alcohol

Pseudotrombopenie

EDTA induceert veranderingen in de trombocytenmembraan

Cryptantigenen komen tot expressie en reageren met auto-Ab van de patiënt → Aggregatie

- Prevalentie 0,1%
- Tijdgevoelig (start $\pm 2u$ na afname)
- Temperatuur, auto-Ab reageren optimaal $<20^{\circ}C$ (of sommige IgM op $37^{\circ}C$)

Aanbeveling → zo snel mogelijk analyseren & staal verwarmen
→ telling op citraat-tube

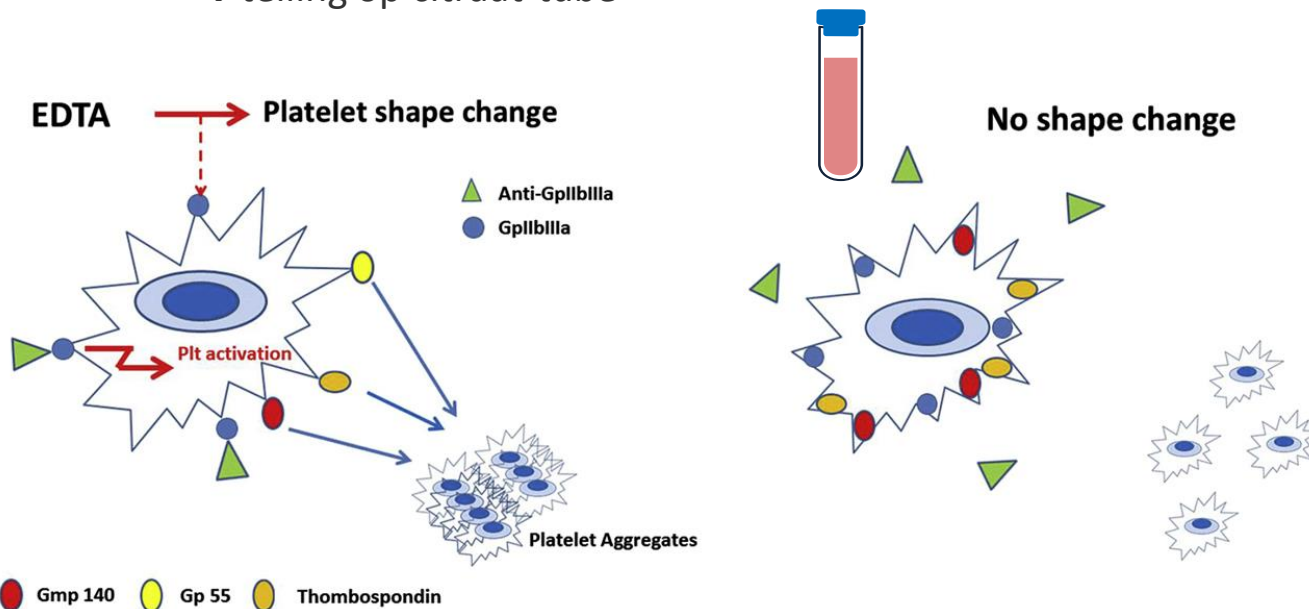
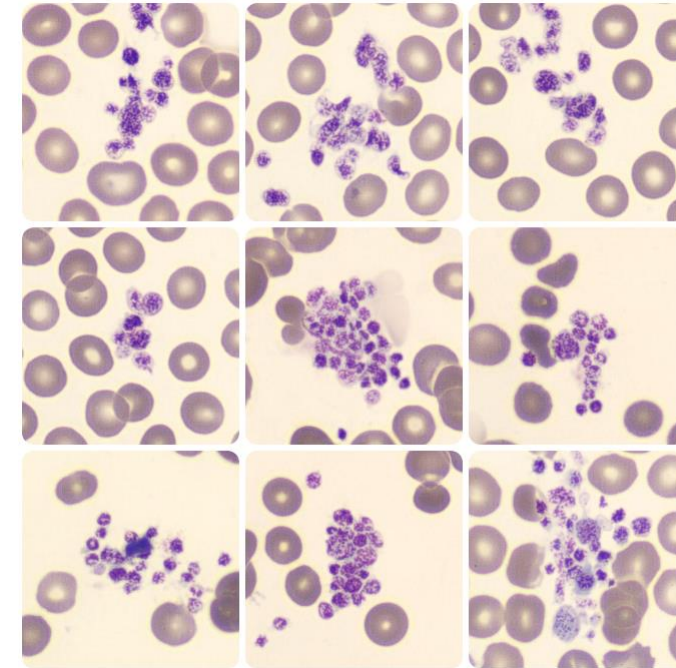


Table 2: Not all *in vitro* anticoagulants avoid PTCP (data from the literature).

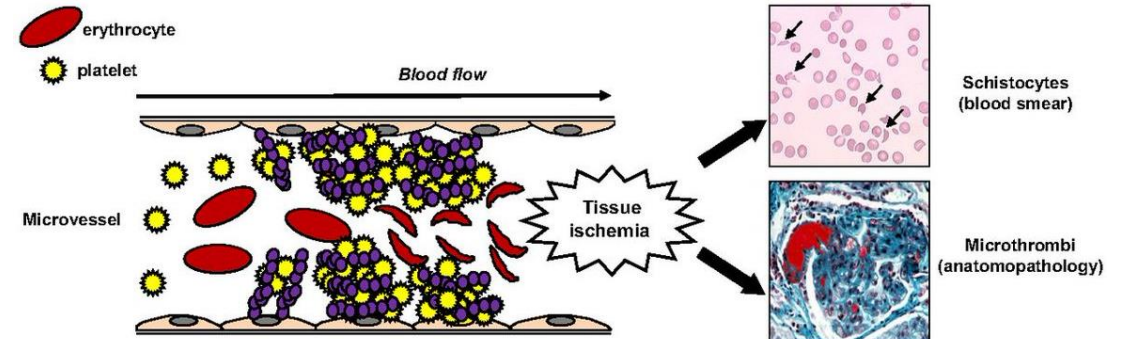
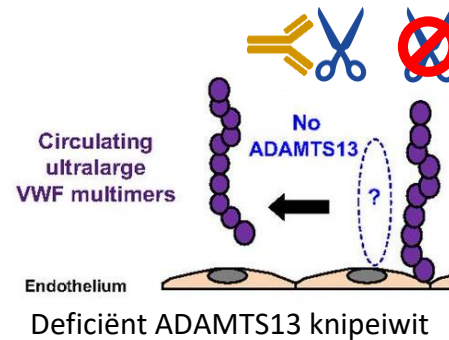
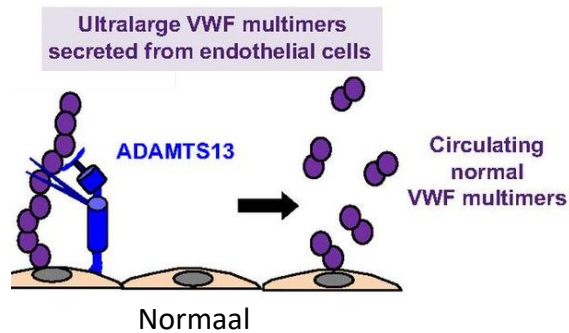
<i>In vitro</i> anticoagulation	Mode of action	PTCP	
Sodium citrate	Reversible Ca^{++} binding	Yes	zeldzaam
CPT ^a	(Combined effects)	No	
Heparin	Anti-thrombin amplification	Yes	slechte kleuring
Hirudin	Thrombin inhibition	Yes	
Ammonium oxalate	Ca^{++} -chelator	Yes	
Sodium fluoride	Ca^{++} -chelator	No	
Magnesium sulfate	Inhibition of plt activation	No	
Hydroxy-ethyl-theophylline	Inhibition of plt. activation	No	

^aTrisodium citrate, pyridoxal-5'phosphate and Tris [44, 45].



Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)

acuut ontstane levensbedreigende ziekte waarbij overal in het lichaam kleine bloedstolsels ontstaan
ziekte van Moschcowitz



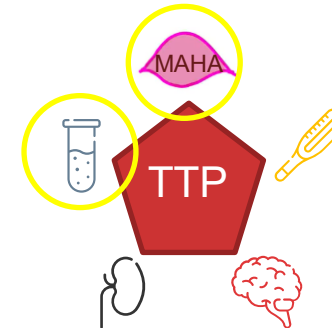
Kliniek:

1. Fever
2. Anemia (MAHA) – Coombs neg, schistocyten, iBili↑, LDH↑
3. Trombocytopenia – acute phase <20 000/μL, bleeding
4. Renal involvement
5. Neurological Impairment (Altered Mental Status, AMS)

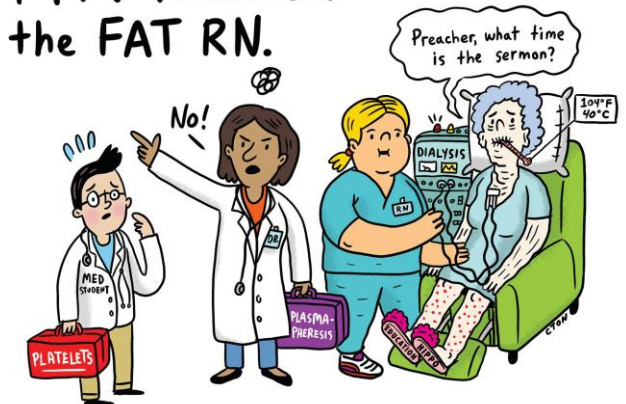
Alle 5 symptomen in <10%, wel steeds:

- Trombocytopenie
- Coombs negative Microangiopathic Hemolytic Anemia

Trombi



TTP? Remember the FAT RN.



Behandeling:

Urgentie, mortaliteit >90% zonder behandeling

Plasmaferese, immuunsuppressie, Blocking vWF x plt, Transfusie

Immuun Trombocytopenische Purpura (ITP)

Ziekte van Werlhof, zeldzaam (3/100.000 mensen nieuw vastgesteld NL)

Vaak jong volwassen patiënt

- Kind (10-15j) over het algemeen een onschuldige voorbijgaande aandoening (zonder behandeling)
- Volwassen is het niet onschuldig en moet meestal wel behandeld worden.

Pathofysiologie:

- Verhoogde afbraak in de milt van Plt door auto-antistoffen
- Verstoorde aanmaak van Plt (falende compensatie)
- Idiopatisch, virusinfecties, medicatie

Kliniek: ↑ kans op bloedingen (trombocytopenie)

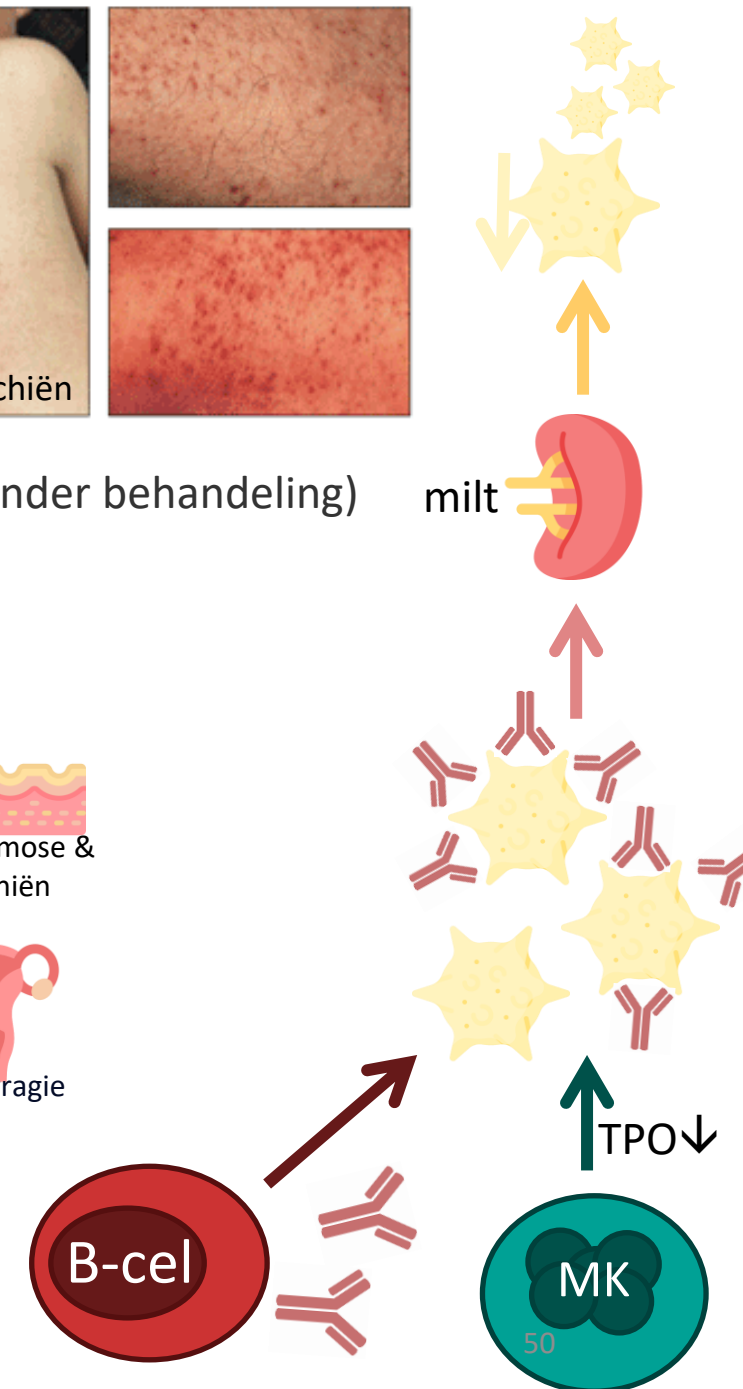
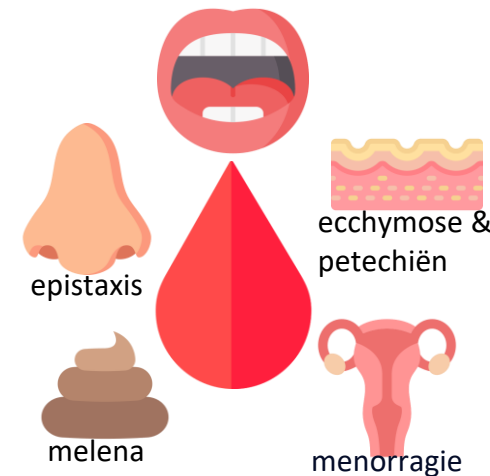
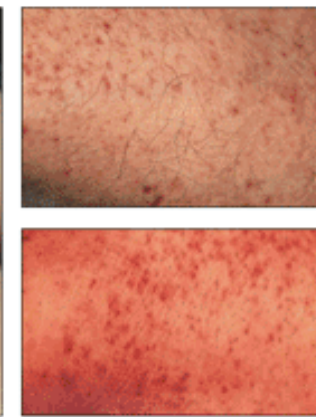
Diagnose:

geïsoleerde trombopenie ($10-100 \times 10^3/\mu\text{L}$), reuzeplaatjes, Response to treatment

Behandeling: immuuntherapie, splenectomie, Transfusie



petechiën



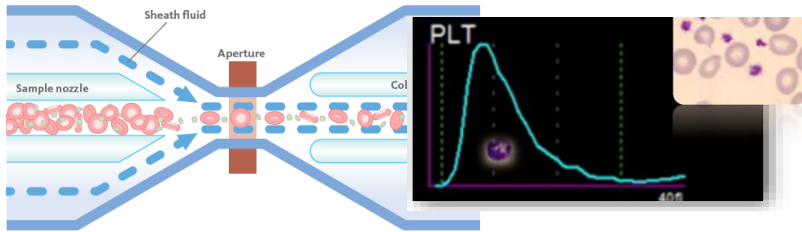
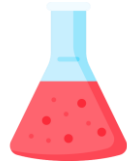


Trombocytose

$>400 \times 10^3/\mu\text{L}$

Pseudotrombocytose

- Interferentie kleine RBC
- fragmentocyten
- sferocyten
- microcyten



Kliniek: Trombose (>1000)

- arteriële of veneuze **thrombose**
- CVA
- bloedingen
(mogelijks slechte kwaliteit plaatjes i.k.v. MPN of MDS aandoening)
(cave: toediening anti-aggregantia)

Secundair (reactief)

- **Zelden** $> 900 \times 10^3/\mu\text{L}$
- Transiënt (controle!)
- Stress
- Chronisch Fe gebrek (ferripriev anemie)
(stoelgangstaal, cave bleeding)
- Postoperatief, infecties
(inflammatie en cytokine gedreven)
- Trauma, bloeding, hemolyse, postpartum
- Herstel na trombopenie
(maligniteit & chemo)
- Chronische inflammatoire ziektes
(vb reumatoïde arthritis,
ulceratieve colitis)
- Post-splenectomie
(vaak ook leukocytose initieel)

Hematologisch

- MPN (blijvende progressie $>m$)
-ET
-MF
-PV
-Maar ook bij: CML, MDS

Essentiële Trombocytemie (ET)

Myeloproliferatieve Neoplasie van de megakaryocyttaire cellijn

Pathofysiologie: JAK2 mutatie of ... → proliferatie van de plaatjes
50-60j

Kliniek:


asymptotisch
(50% toevallige vonst)


trombose
(10-15%
art>ven)


bloedingen
(1500 x 10⁹/L)


pruritus
(10-30%)

Microcirculatory disturbances
(hoofdpijn, duizeligheid, distal paresthesias, acrocyanosis, erythromelalgia)

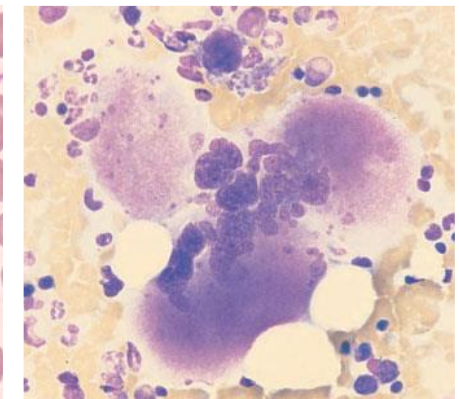
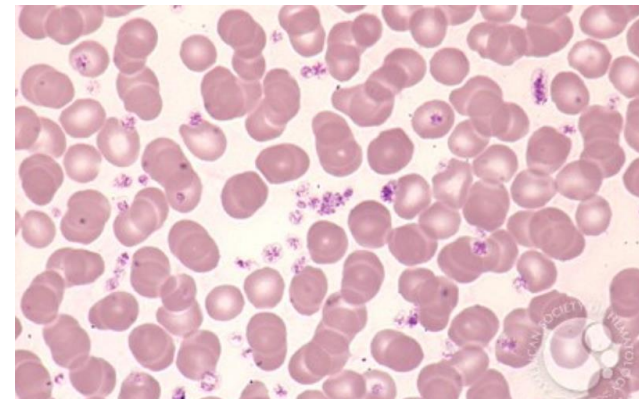
Diagnose:

PBO: Plt ≥450 x 10⁹/L

BM: toegenomen aantal grote, rijpe megakaryocyten

Moleculair onderzoek:

- JAK2 V617F mutatie (50-60%)
- CALR mutatie (25%)
- MPL mutatie (3-15%)
- 12% “triple negatieve” patiënten



Behandeling: voorkomen van complicaties

→ Controle CV♥ risicofactoren (↑BD, ↑cholesterol behandelen, rookstop), Aspirine, Hydrea, Anagrelide

WHO ET criteria

Major criteria

1. Platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$	✓	✓
2. BM biopsy showing proliferation mainly of the megakaryocyte lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes with hyperlobulated nuclei. No significant increase or left shift in neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis and very rarely minor (grade 1) increase in reticulin fibers	✓	✓
3. Not meeting WHO criteria for <i>BCR-ABL1</i> ⁺ CML, PV, PMF, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms	✓	✓
4. Presence of <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , or <i>MPL</i> mutation	✓	✗

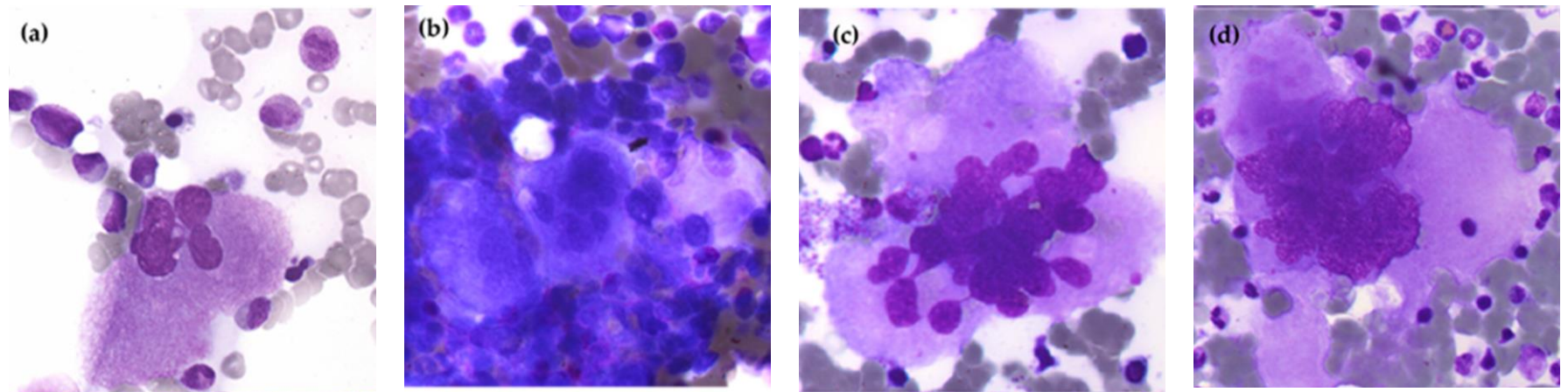
Minor criterion

Presence of a clonal marker or absence of evidence for reactive thrombocytosis	✗	✓
--	---	---

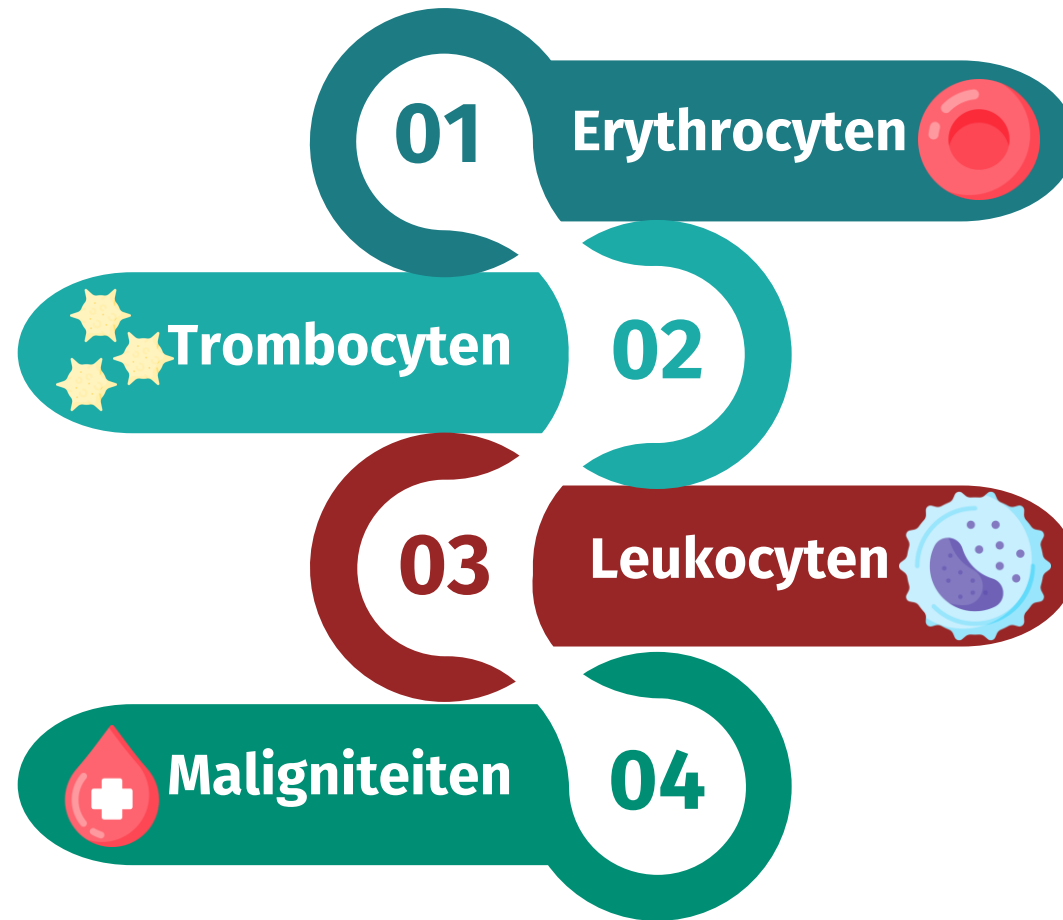
Diagnosis of ET requires meeting all 4 major criteria or the first 3 major criteria and the minor criterion

Cytological aspects of megakaryocytes in ET BM compared to physiological BM.

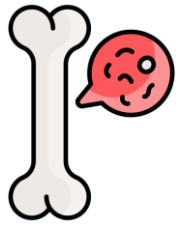
(a) Physiological megakaryocyte in BM; (b) Cluster formation of megakaryocytes in BM ET;
(c,d) Giant megakaryocytes and hypersegmented nuclei with «staghorn-like» aspect in ET BM.



Afwijkingen in het routine perifeer bloedonderzoek



Hematopoëse

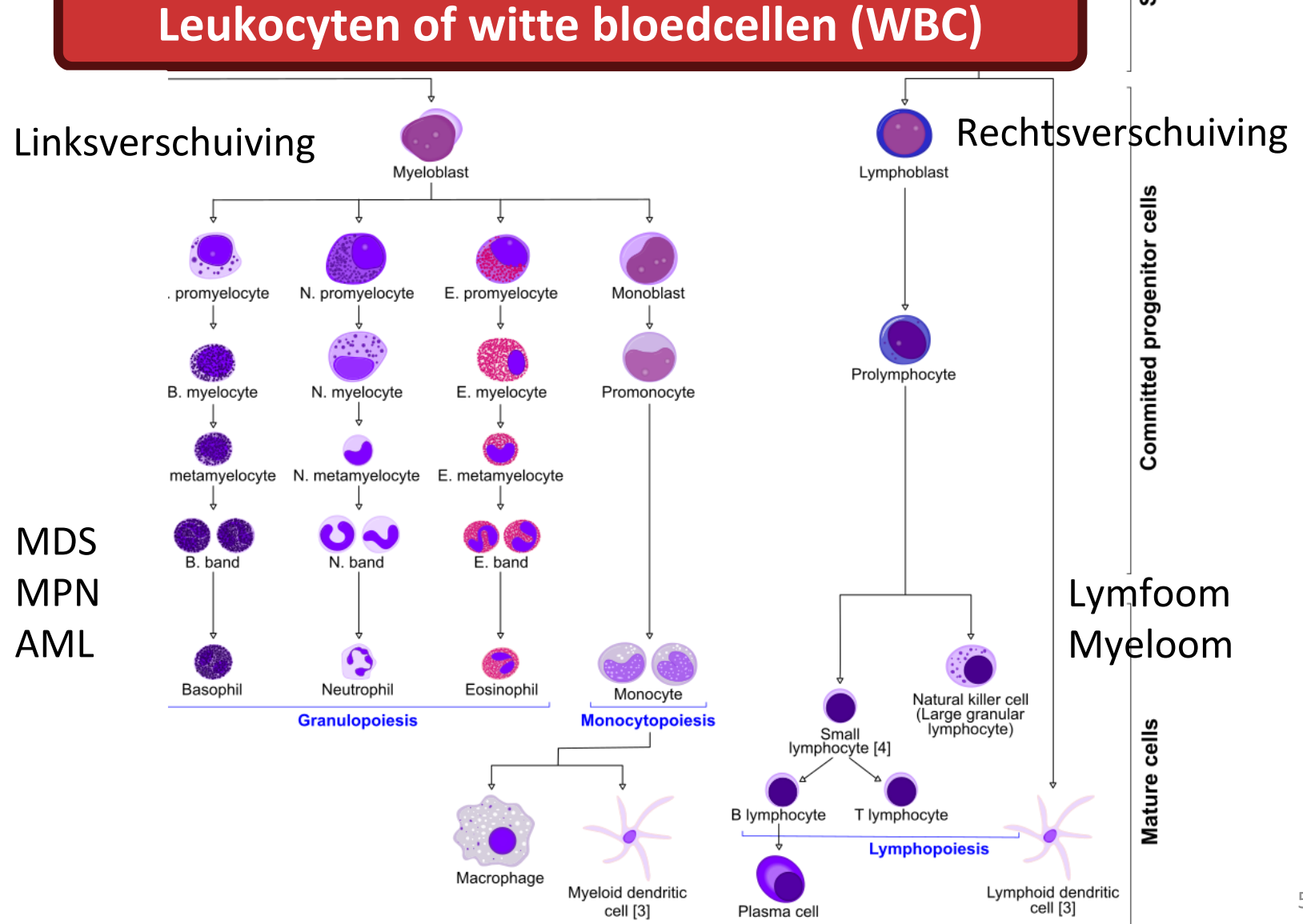


Bone marrow

Blood

Tissue

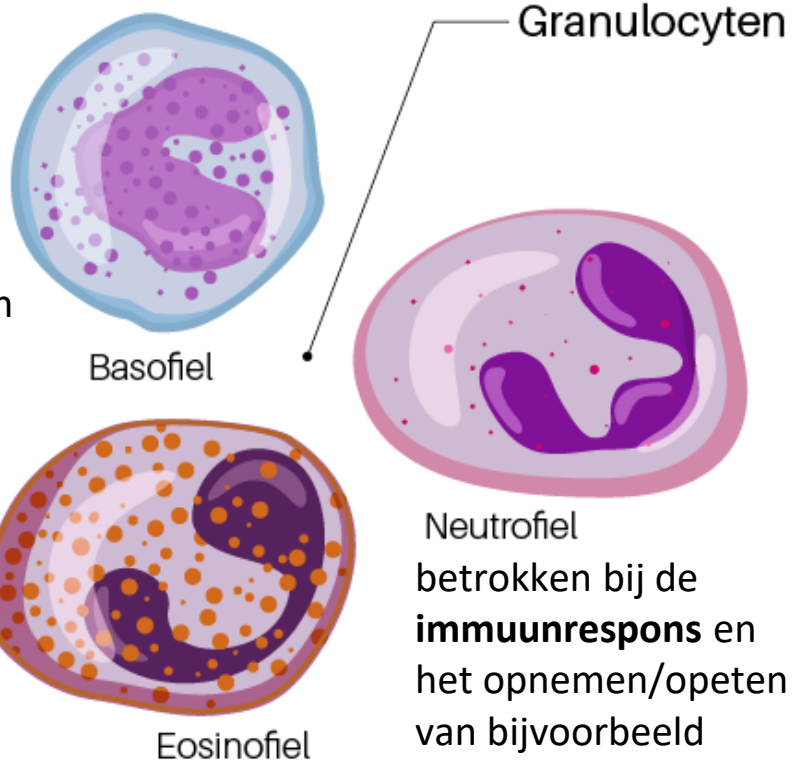
10 µm





Leukocyten of witte bloedcellen (WBC)

zorgen voor een **ontstekingsreactie**, waardoor schadelijke stoffen en weefselschade worden opgeruimd.



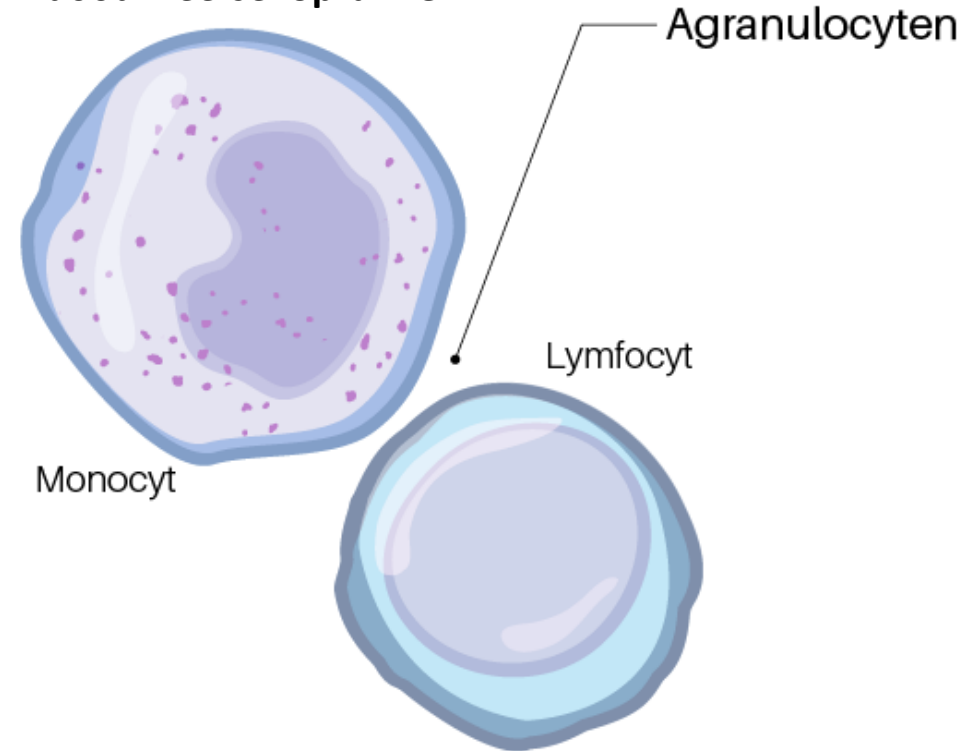
Basofiel

Eosinofiel

Neutrofiel
betrokken bij de **immuunrespons** en het opnemen/opeten van bijvoorbeeld **bacteriën** en **schimmels**

betrokken bij de **vernietiging** van **parasieten** en bij **allergische** reacties.

kunnen geïnfecteerde cellen doden en beschadigd of dood weefsel **opruimen**.



Monocyt

Lymfocyt

betrokken bij het herkennen en **afwerpen** van niet-lichaamseigen stoffen. B-cellen en T-cellen



Leukopenie

< 3600 / μ L

Het is meestal het gevolg van een verminderd aantal circulerende neutrofielen, hoewel een verminderd aantal lymfocyten, monocytten, eosinofielen of basofielen ook kan bijdragen.

→ immuunfunctie kan dus over het algemeen verminderd zijn.

- Benigne
 - Ethnic Neutropenia (Afrika & Midden Oosten, 500/ μ L)
 - Kleine kinderen neutropenie (normaal)
- Infectie
- Iatrogeen: Novalgine, Chlooramfenicol, Immunosuppressive agents, Chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, Radiation therapy
- Beenmerg-probleem
- Cyclische neutropenie
- In vitro neutropenie, wandstandigheid
- Systemic disease: Autoimmune disorders, Lymphoma, Other malignancies, Sarcoidosis, Kidney failure, Aplastic anemia, pancytopenia, Cushing's syndrome
- Congenital immunodeficiency disorders
- Other causes: Alcohol abuse, Zinc deficiency, Malnutrition, stress, exercise, trauma, ...



Leukopenia



Leukocytose

> 20 000/ μ L

Secundair

- Rokers
- Chronisch zonder klachten
- Normale formule
- GM (groeifactoren, corticosteroïden)
- Emotionele stress
- Lopers sporters

Bloedbeeld

- Lymfocyttaire formule? 70%?
- Gumprechtse schaduwen?
- LDH+?
- Anemie?
- Trombopenie?



Leukocytosis

Neutrofilie-myeloïde voorlopers “linksverschuiving”

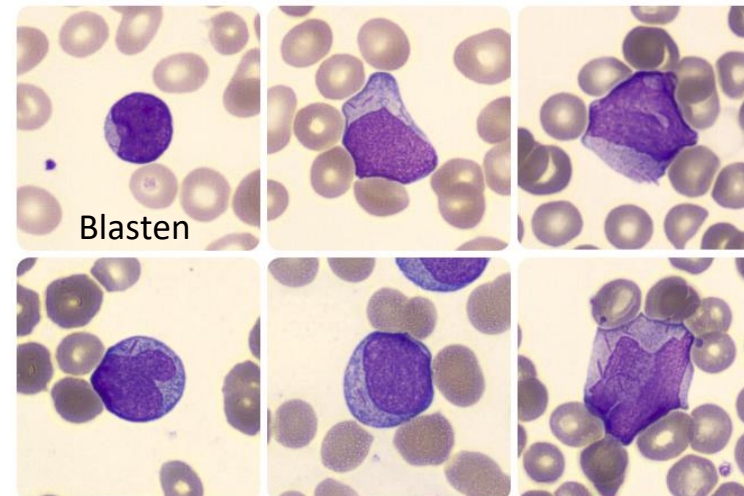
N++, MM, MY

Secundair

- Infectie (bacterieel)
- Inflammatie, stress
- Roken
- Corticosteroïden
- Zwangerschap (demarginatie)

Hematologisch

- AML
- **MPN** (PV, ET)
- CMML



Lymfocytose “rechtsverschuiving”

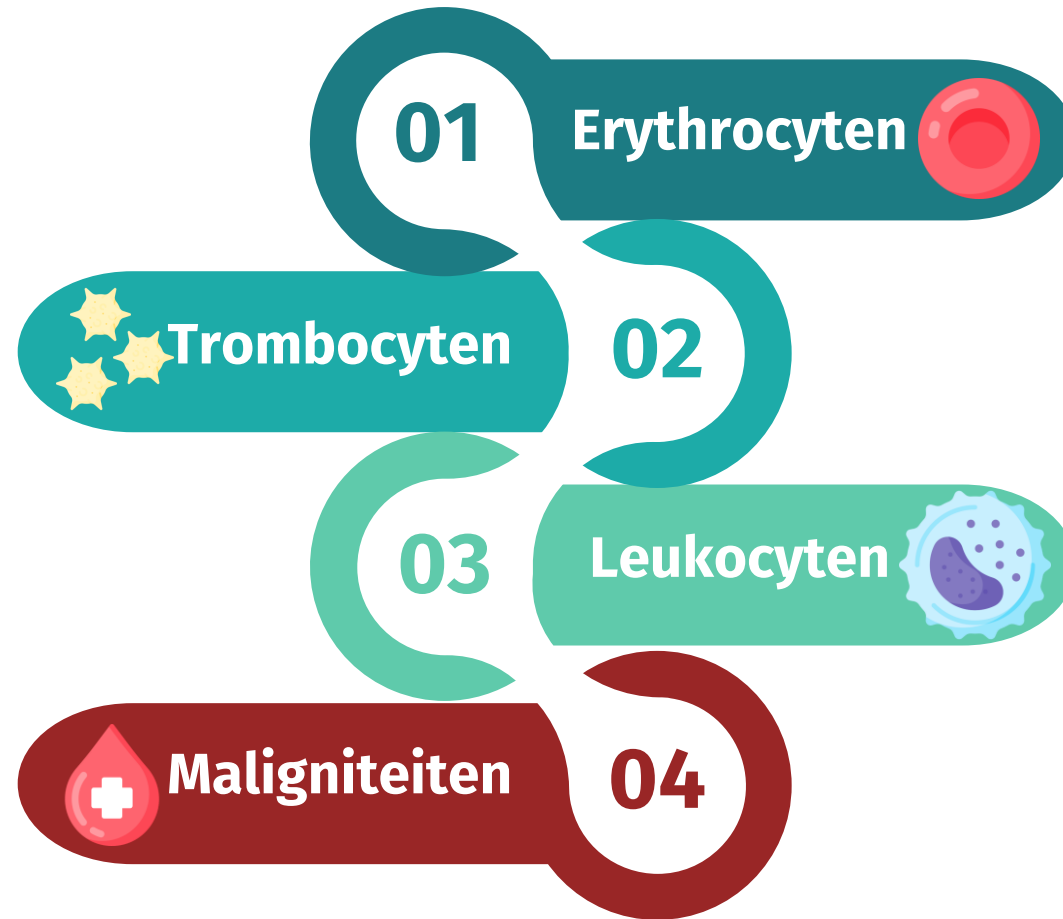
Secundair

- Infectie (viraal)

Hematologisch

- Non-Hodgkin Lymfoom
 - B-cel: **CLL**
 - T-cel: T-LGL
- immuunfenotypering: klonaliteit?

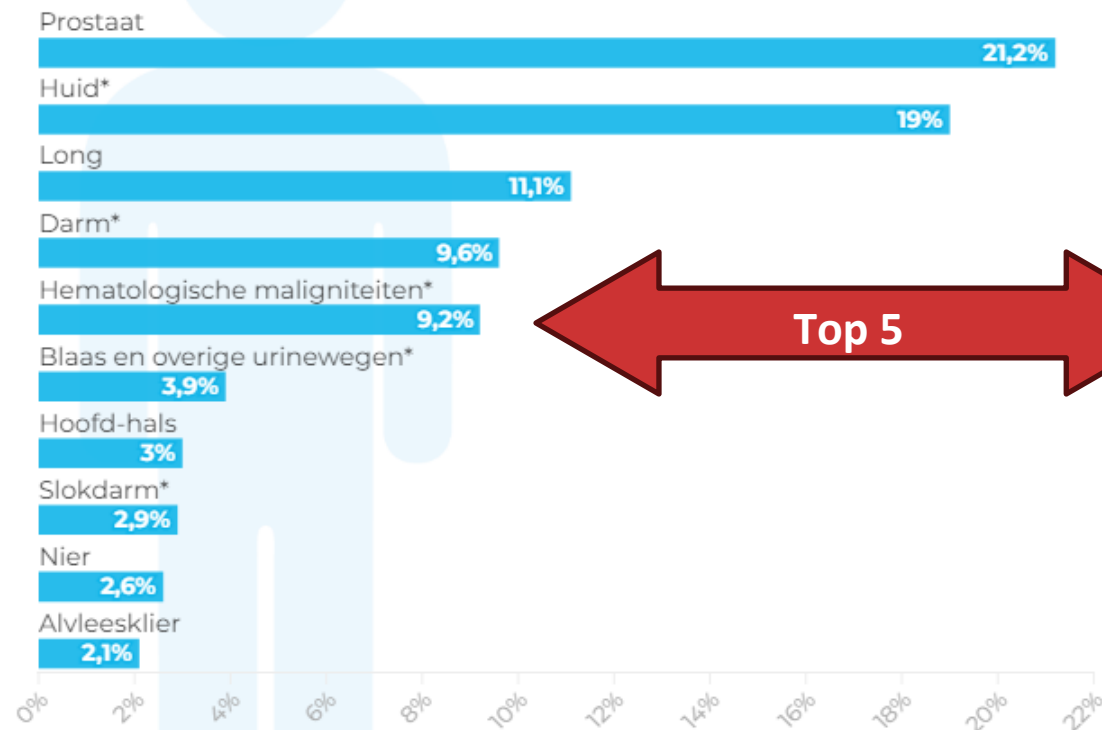
Afwijkingen in het routine perifeer bloedonderzoek



Hematologische maligniteiten

INCIDENTIE 2023

de 10 meest voorkomende kankersoorten bij mannen

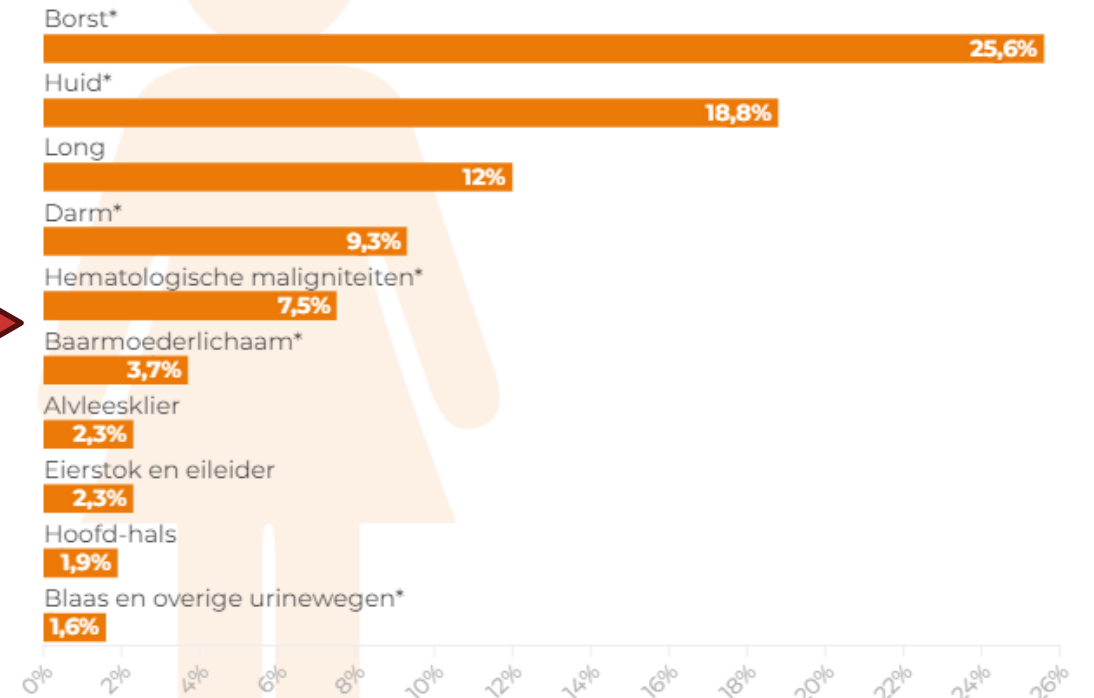


* **huid:** exclusief basaalcelcarcinoom **darm:** dikke- en endeldarmkanker **hematologische maligniteiten:** leukemie, lymfklierkanker, multipel myeloom en andere vormen van beenmergkanker **blaas en overig urinewegen:** Nierbekkenkanker, urineleiderkanker, niet-spierinvasieve blaaskanker, spierinvasieve blaaskanker, urachus kanker, kanker van de urinewegen overig **slokdarm:** exclusief cardia



INCIDENTIE 2023

de 10 meest voorkomende kankersoorten bij vrouwen



* **borst:** invasief mammacarcinoom **huid:** exclusief basaalcelcarcinoom **darm:** dikke- en endeldarmkanker **hematologische maligniteiten:** leukemie, lymfklierkanker, multipel myeloom en andere vormen van beenmergkanker **baarmoederlichaam:** baarmoederlichaamkanker **blaas en overige urinewegen:** nierbekkenkanker, urineleiderkanker, niet-spierinvasieve blaaskanker, spierinvasieve blaaskanker, urachus kanker, kanker van de urinewegen overig

Aanwijzingen hematologische maligniteit



Symptomen

- Leeftijd
- Herhaaldelijke vaststelling
- B-symptomen
- Onverklaarde jeuk
- Adenopathieën



Labo

- Afwijkend aantal (geïsoleerd vs verschillende lijnen)
- Afwijkende formule: cellen die niet in het PB horen (voorlopers, blasten, erythroblasten, ...)
- Morfologische afwijkingen: monotone populatie, gumprechtse schaduwen, rouleaux, ...
- LDH ++
- Vitamine B12 ++
- Eiwitelektroforese Δ

Aanwijzingen secundaire etiologie



Abusus: roken, ethyl, drugs

- Medicatie
- Nutritionele deficiënties
- Inflammatie/infectie
- Leverlijden, Longlijden



Labo

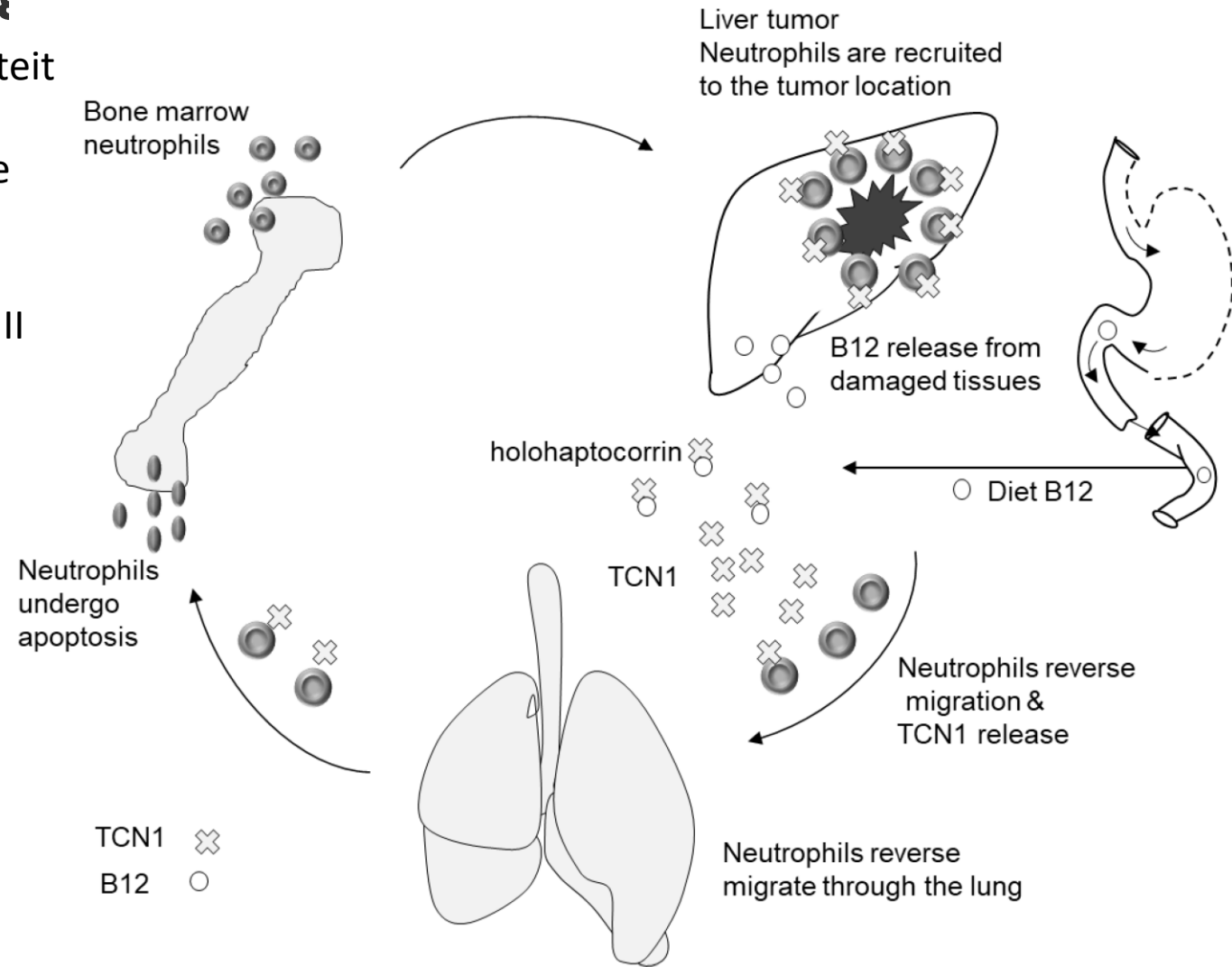
- Nier- en leverfunctie
- Ijzer en vitaminestatus
- Inflamatoire parameters
- TSH
- Auto-immune serologie (ANF)
- Infectieuze serologie (Hep B/C, HIV, CMV, EBV, Toxo, ParvoB19, ...)

Vitamine B12 of cobalamine & Maligniteit

Verhoogde serum vitamine B12-spiegels ~ Maligniteit
zijn onvolledig begrepen

- vrijkomen uit beschadigde cellen in de circulatie (leverziekte),
- verminderde klaring (nierfalen, leverziekte),
- verhoogde serumspiegels van transcobalamine II of andere transcobalaminen, of verhoogde haptocorrine.

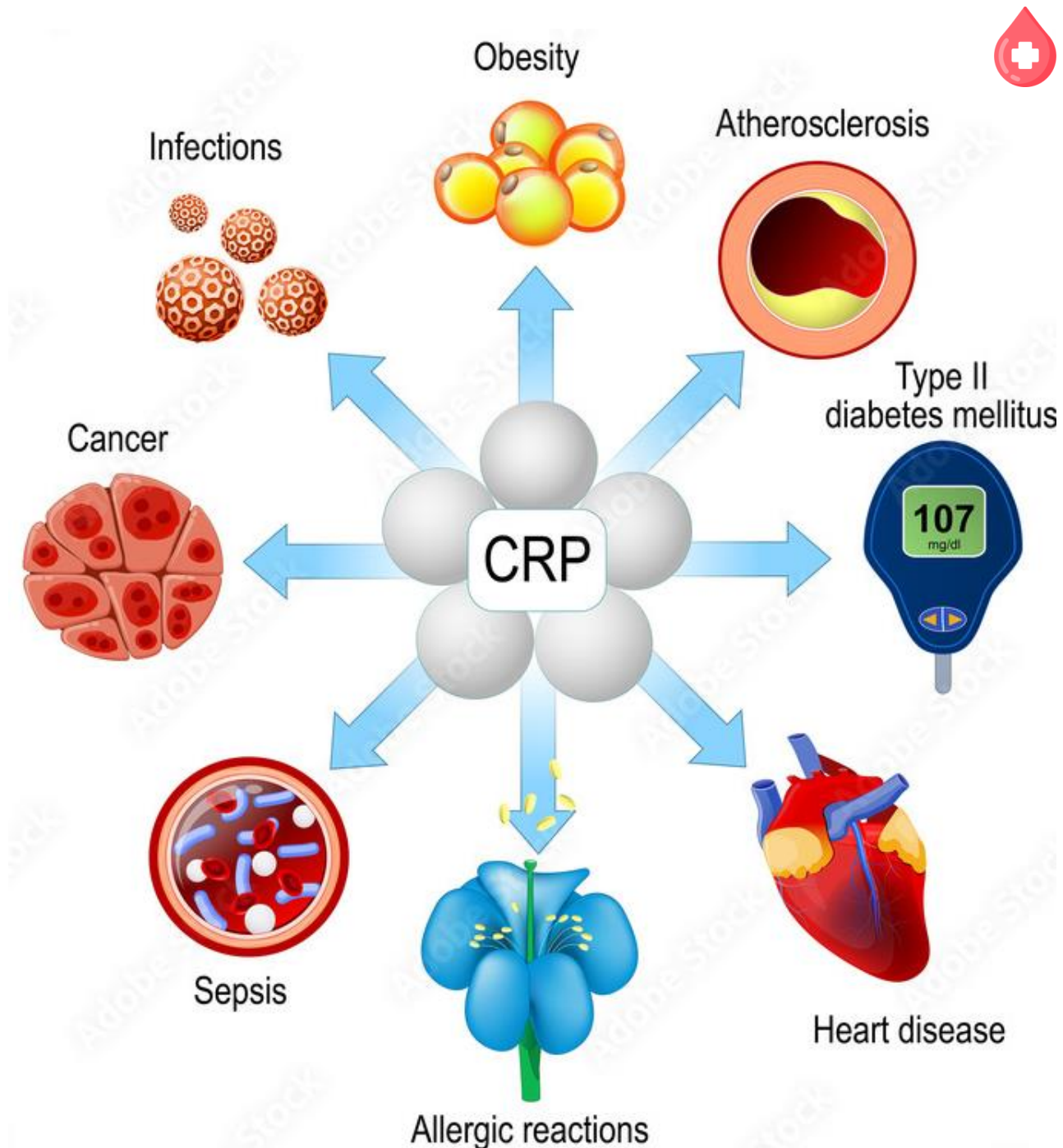
- Haptocorrine (TCN1) komt tot overexpressie in kankerweefsel
- N brengen veel TCN1 tot expressie
- TCN1 kan B12 capteren → retentie in plasma.



CRP & Maligniteit

Verhoogde serum CRP ~ Maligniteit

- Tumor tast integriteit en homeostase van het normaal weefsel aan.
- Activatie acute ontstekingsreactie
- CRP = eiwit van de acute-fase respons
- Niet-specifiek
- De diagnostische betekenis ervan bij het beoordelen van ziekteprogressie of remissie is echter nog niet gedefinieerd.



Chronische Lymfocyttaire Leukemie (CLL)

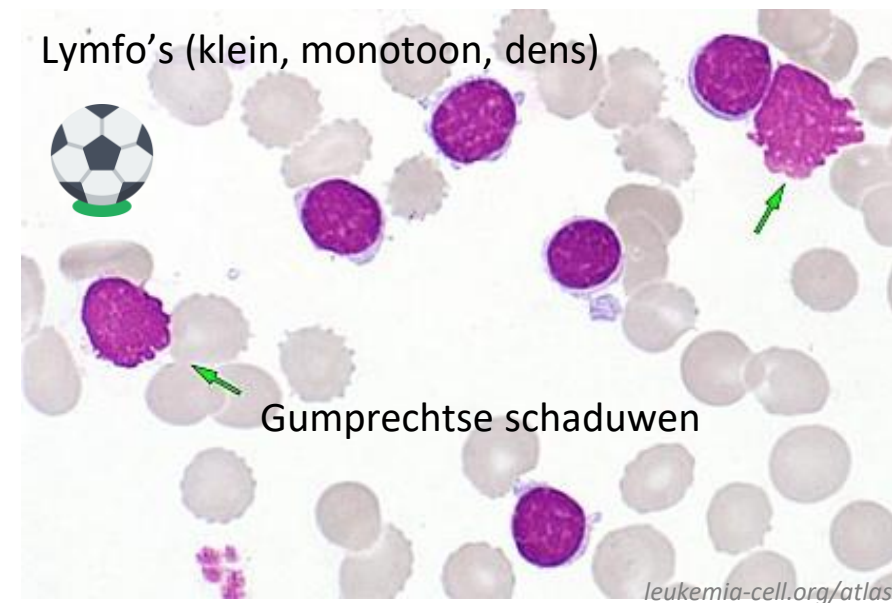
Meest voorkomende leukemie bij volwassenen; $\pm 70j$

INDOLENTE neoplasie van de mature B-cel

- met een typisch immuunfenotype (CD5+, CD23+)
- morfologie

Kliniek: **asymptotisch**, lymfadenopathie (25%), splenomegalie (15%), B-symptomen (5%)

Klinisch beloop: 1/3 behandeling, 1/3 behandeling na indolente fase, 1/3 directe behandeling (progressief)

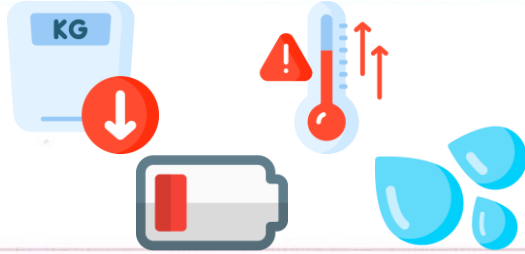


MBL (monoclonal B cell lymphocytosis)	SLL (small lymphocytic lymphoma)	CLL (chronic lymphocytic leukemia)
Clonal B cells < 5000 / μ L	Clonal B cells < 5000 / μ L	Clonal B cells $\geq$ 5000 / μ L
• Low-count MBL < 500 /μL: No FU, no progression • High-count MBL: $\geq$ 500 /μL FU! 1%/j $\rightarrow$ SLL/CLL	- Lymphadenopathie + and/or Splenomegalie + - Organomegalie +/- - Cytopenia (BM infiltratie) +/- - Constitutionele symptomen +/-	- Lymphadenopathie +/- - Organomegalie +/- - Cytopenia (BM infiltratie) +/- - Constitutionele symptomen +/-

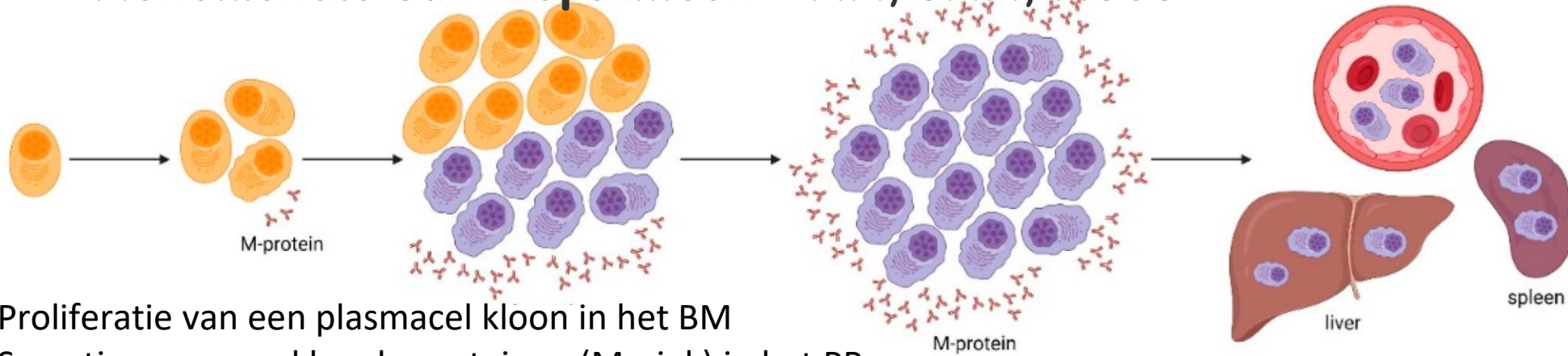
Behandeling: Watch & Wait indien geen behandelindicatie

CLL – behandelindicaties

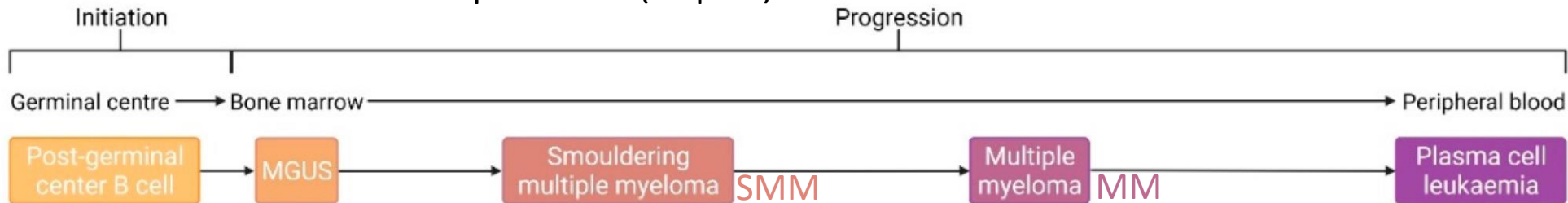
TABLE 1. Indications for treatment (advanced and/or active disease).

High tumour load	• Rai 3-4 or Binet C
Disease progression	• Lymphocyte doubling time of less than six months • Massive (>6 cm below costal margin) or progressive or symptomatic splenomegaly • Massive (>10 cm) or progressive or symptomatic lymphadenopathy • Progressive marrow failure leading to cytopenia • Symptomatic functional extranodal disease
Auto-immune problems	• AIHA, AITP, PRCA poorly responsive to corticosteroids
Disease-related problems B-symptomen	• 10% weight loss in six months • Fatigue (PS ≥ 2) (anemie) • Fever $>38^{\circ}\text{C}$ for >2 w without infection • Night sweats >1 month 
<i>AIHA: immune mediated haemolytic anaemia; AITP: immune mediated thrombocytopenia; PRCA: pure red cell aplasia; PS: performance status.</i>	

Monoklonale Gammopathieën – MM, SMM, MGUS



Prolifерatie van een plasmacel kloon in het BM
Secretie van monoklonale proteïnen (M-piek) in het PB

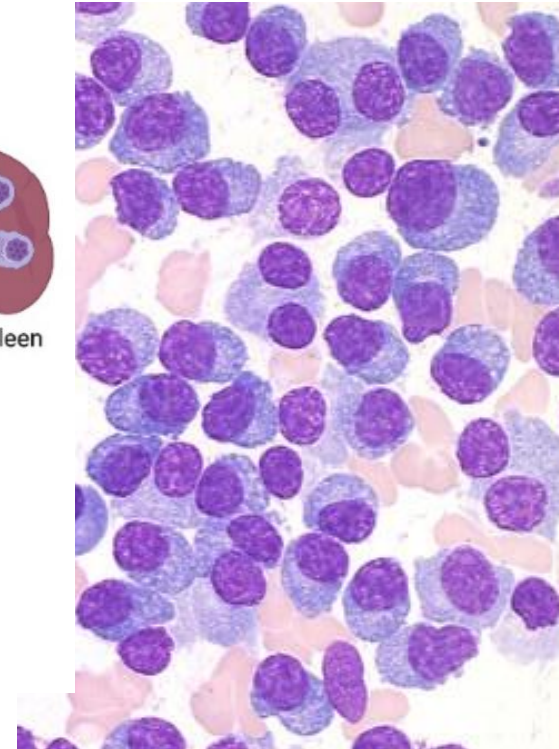


Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

- MGUS is een veel voorkomende premaligne aandoening
- De prevalentie neemt toe met de leeftijd (4,9% bij >40j)
- Progression Risk 1% /j

Ziekte van Kahler

- 2e meest voorkomende hematologische maligniteit
- 1-1,8% van alle nieuwe kankergevallen
- Gemiddelde leeftijd bij diagnose is 69j
- Aanzienlijke verbeteringen in de overleving



Monoklonale Gammopathieën – MM, SMM, MGUS

Progression Risk	MGUS	SMM	MM	
	±1% /j	±10%/j	Biomarker	CRAB
M-Protein < 30 g/l	} →			
BM PC < 10%				
M-Protein > 30 g/l		→		
BM PC > 10%		→		
BM PC > 60%			→	
FLC ratio > 100			→	
MRI ≥ 2 focal lesions			→	
Hypercalcemia				→
Renal failure				→
Anemia				→
Bone disease				→



Onderscheid tussen deze monoklonale gammopathieën is gebaseerd op:

1. BM **plasmacel**infiltratie
2. Aanwezigheid van klinische **symptomen** die gerelateerd zijn aan de myeloomziekte
3. Bestaan van **biomarkers** van de ziekte die de start van een behandeling mogelijk maken.

MGUS: Monitor, Treatment
MM: Treatment, !Diagnose early

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance; SMM: smoldering multiple myeloma; MM: multiple myeloma; BM: bone marrow;

PC: plasma cells; FLC: free light chain; MRI: magnetic resonance imaging.

Multiple Myeloma (MM) & MGUS

WHO Diagnostic criteria for MM

BM PC
≥ 10%

of

biopsy-proven
plasmacytoma



+ ≥1 Myeloma-defining event

End of organ damage

C - Hypercalcaemia: >2.75 mmol/L

R - Renal insufficiency: serum creatinine >2 mg/dL

A - Anaemia: Hb <10g/dL

B - Bone lesions: ≥1 osteolytic lesion on RX, CT, or PET/CT

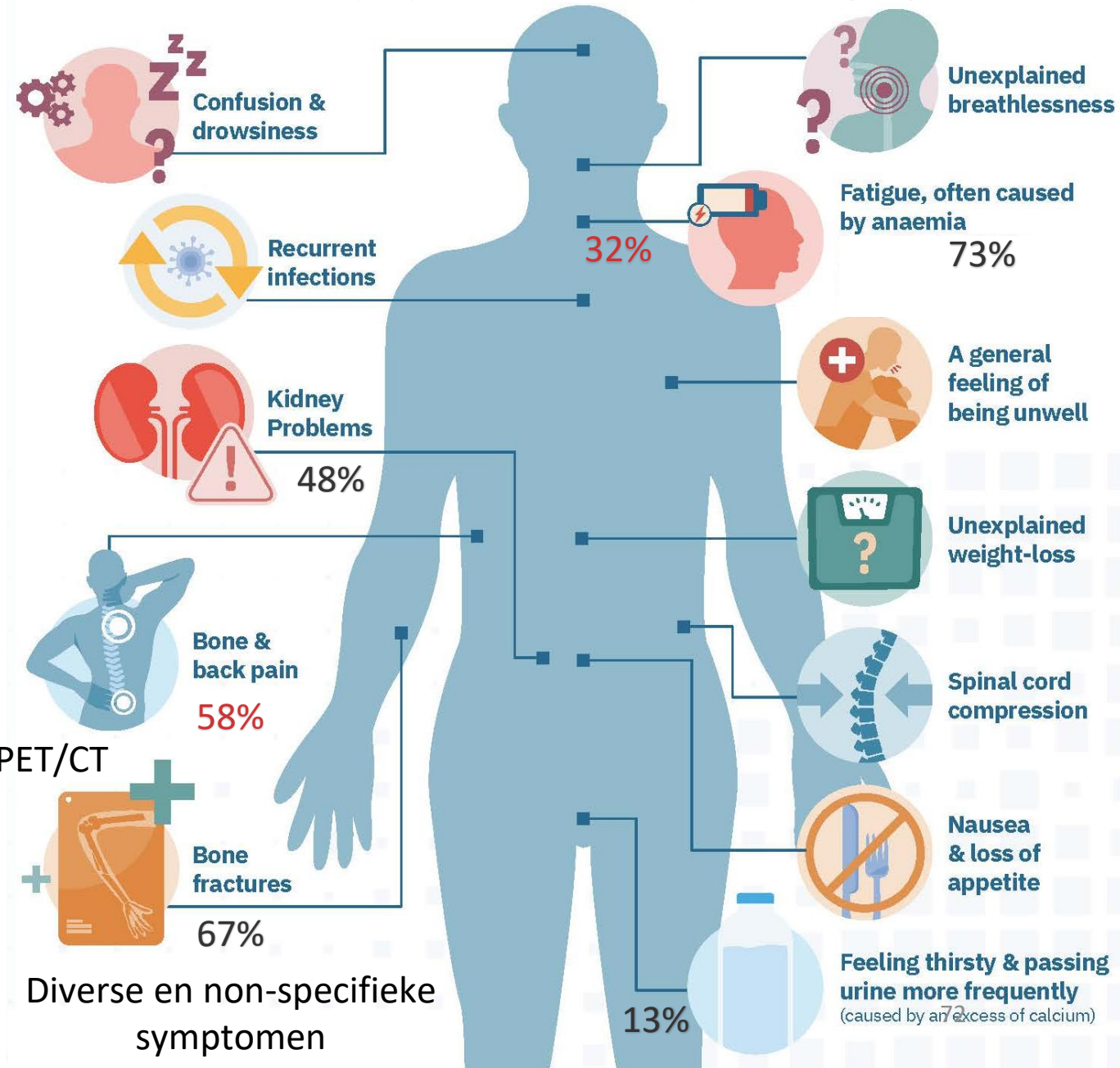
Biomarkers of malignancy:

S - Clonal BM PC ≥60%

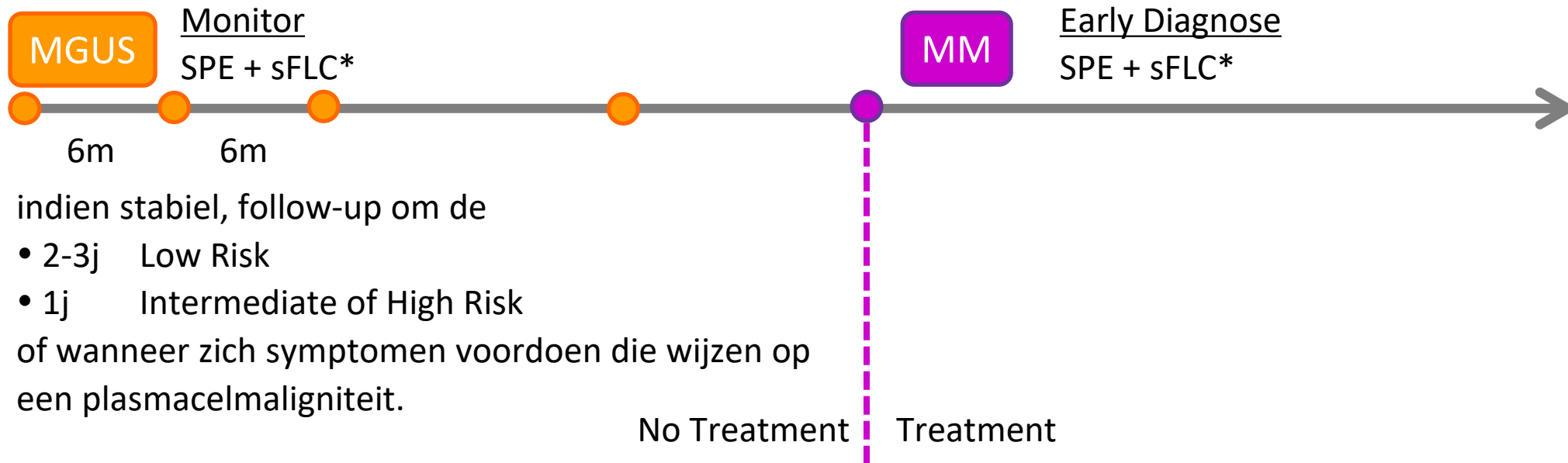
Li - sFLC ratio ≥100

M - >1 focal lesion on MRI

MM symptoms en early warning signs



Multiple Myeloom (MM) & MGUS



*RIZIV terugbetaling sFLC

Diagnoseregels 86: enkel terugbetaling bij opvolging van primaire amyloïdose, dialysepatiënt met myeloom, opvolging lichte-keten myeloom, opvolging niet-secreterend myeloom.

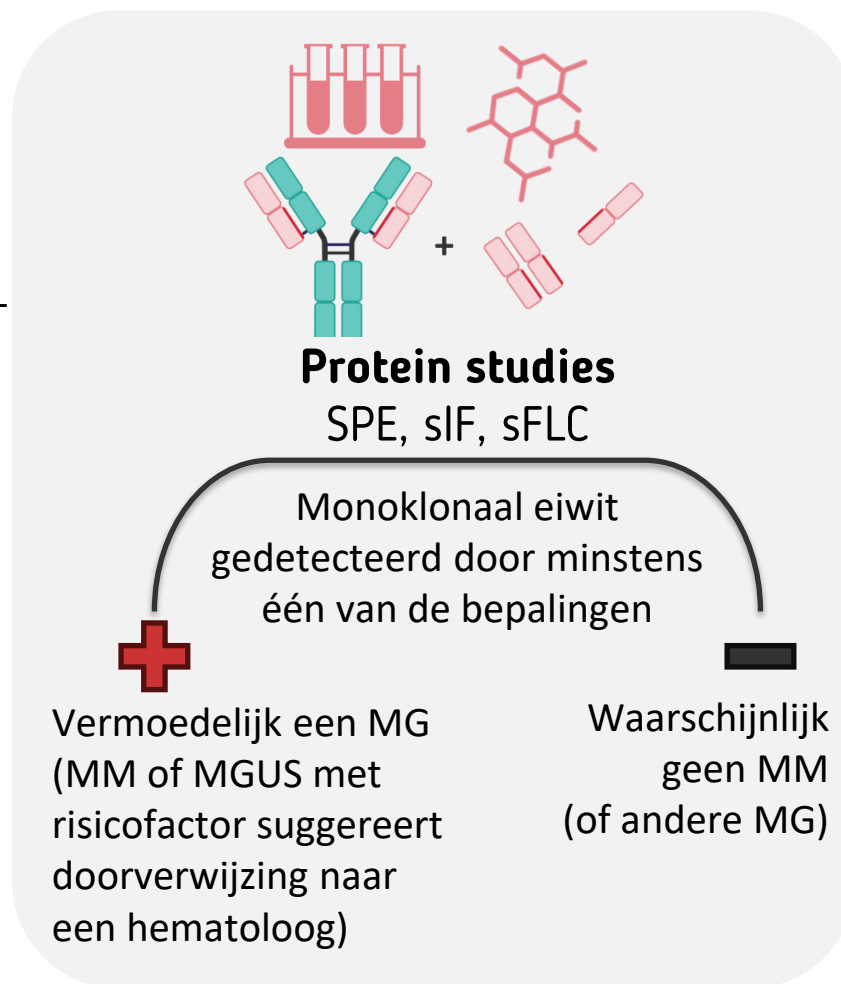
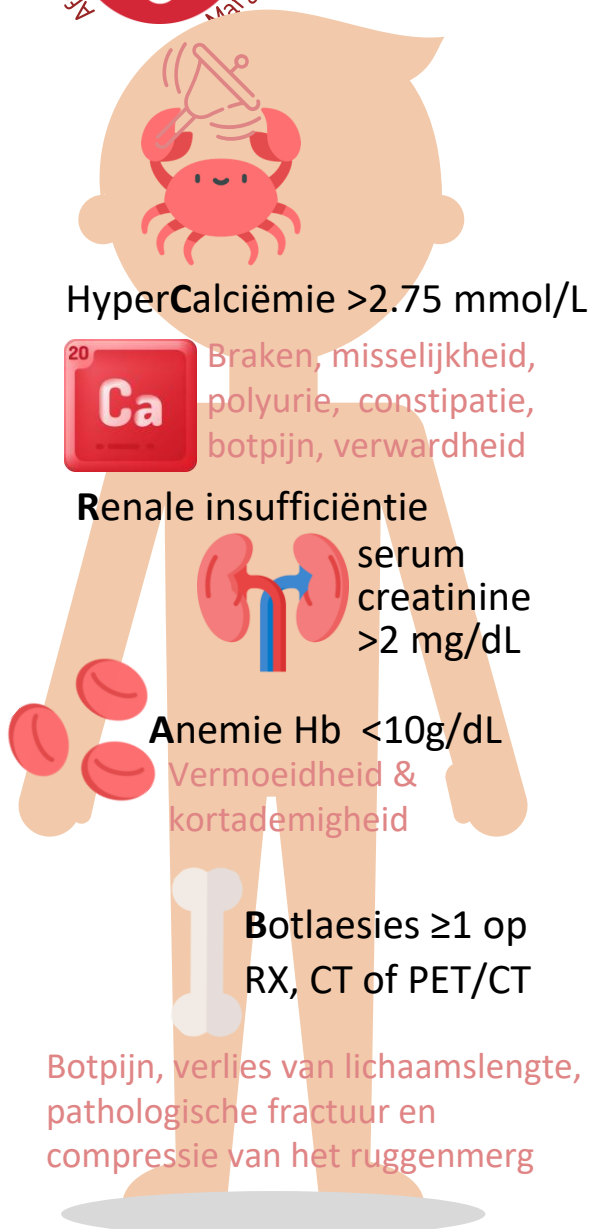
→ Dus niet terugbetaald bij oppuntstelling MGUS, MM! €

Cumulregels 49: sFLC niet samen met sIF. €

Test panel	Diagnostic sensitivity
SPE	87,6%
SPE + sIFE + uIFE	98,7%
SPE + sFLC	100%

Toekomst: MS?

Monoklonale Gammopathieën – MM, SMM, MGUS



Biomarkers of malignancy:

S - Clonal BM PC ≥60%

Li - sFLC ratio ≥100

M - >1 focal lesion on **MRI**

IMWG MGUS guidelines: risk stratification & follow-up

Number of risk factors at diagnosis?

MGUS progression risk factors at diagnosis

1. Serum M-protein size >15 g/L
2. Serum M-protein IgA or IgM
3. κ/λ sFLC ratio <0,26 or >1,65

N	Risk of progression	Risk of progression at 20y	Recommended follow-up
0	Low	5%	6m initially, then if stable, follow-up every 2-3y or when symptoms suggestive of plasma cell malignancy arise
1	Low-intermediate	21%	6m initially, then annually and upon change in the patient's clinical condition
2	High-intermediate	37%	
3	High	58%	

The image features a series of concentric circles in shades of red and black, creating a tunnel-like effect. In the center, the words "The End" are written in a white, stylized script font with a slight shadow.

The End



Zijn er nog
vragen?



Margo Olbrecht

Klinisch Bioloog

 02 463 25 15

 margo.olbrecht@medina.be



Referenties

- WHO: Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. O., Berti, E., Bhagat, G., Borges, A. M., Boyer, D., Calaminici, M., Chadburn, A., Chan, J. K. C., Cheuk, W., Chng, W. J., Choi, J. K., Chuang, S. S., Coupland, S. E., Czader, M., Dave, S. S., de Jong, D., ... Xiao, W. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1720–1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
- WHO: Khoury, J. D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J. F., Bejar, R., Berti, E., Busque, L., Chan, J. K. C., Chen, W., Chen, X., Chng, W. J., Choi, J. K., Colmenero, I., Coupland, S. E., Cross, N. C. P., De Jong, D., Elghetany, M. T., Takahashi, E., ... Hochhaus, A. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
- WHO, Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240088542>
- Hematologie, Dr. J.J.M.L. Hoffmann, Prof. dr. J.W.N. Akkerman, Dr. H.K. Nieuwenhuis, Dr. M.A.M. Overbeeke. ISBN: 9789077423257
- Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
- Schuff-Werner, P., Mansour, J. & Gropp, A. (2020). Pseudo-thrombocytopenia (PTCP). A challenge in the daily laboratory routine?. *Journal of Laboratory Medicine*, 44(5), 295-304. <https://doi.org/10.1515/labmed-2020-0099>
- Joly, B. S., Coppo, P., & Veyradier, A. (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 129(21), 2836–2846. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-709857>
- Henau K, Tambuyzer T, Van Gool B, Van Eycken L, Poirel HA. Epidemiological Trends of Haematological Malignancies in Belgium 2004–2018: Older Patients Show the Greatest Improvement in Survival. *Cancers*. 2023; 15(17):4388. <https://doi.org/10.3390/cancers15174388>
- Obeid R. (2022). High Plasma Vitamin B12 and Cancer in Human Studies: A Scoping Review to Judge Causality and Alternative Explanations. *Nutrients*, 14(21), 4476. <https://doi.org/10.3390/nu14214476>
- Hart, P. C., Rajab, I. M., Alebraheem, M., & Potempa, L. A. (2020). C-Reactive Protein and Cancer-Diagnostic and Therapeutic Insights. *Frontiers in immunology*, 11, 595835. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595835>

Referenties

Caers, J., Garderet, L., Kortüm, K. M., O'Dwyer, M. E., van de Donk, N. W. C. J., Binder, M., Dold, S. M., Gay, F., Corre, J., Beguin, Y., Ludwig, H., Larocca, A., Driessen, C., Dimopoulos, M. A., Boccadoro, M., Gramatzki, M., Zweegman, S., Einsele, H., Cavo, M., Goldschmidt, H., ... Engelhardt, M. (2018). European Myeloma Network recommendations on tools for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma: what to use and when. *Haematologica*, 103(11), 1772–1784.

<https://doi.org/10.3324/haematol.2018.189159>

Mikhael, J., Bhutani, M., & Cole, C. E. (2023). Multiple Myeloma for the Primary Care Provider: A Practical Review to Promote Earlier Diagnosis Among Diverse Populations. *The American journal of medicine*, 136(1), 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.08.030>

Cullis, J. O., Fitzsimons, E. J., Griffiths, W. J., Tsochatzis, E., Thomas, D. W., & British Society for Haematology (2018). Investigation and management of a raised serum ferritin. *British journal of haematology*, 181(3), 331–340. <https://doi.org/10.1111/bjh.15166>

Tiiba, J. I., Ahmadu, P. U., Naamawu, A., Fuseini, M., Raymond, A., Osei-Amoah, E., Bobrtaa, P. C., Bachehie, P. P., Abdulai, M. A., Alidu, I., Alhassan, A., Abdul Hamid, J. G., Yussif, A., Tayawn, P. T., Sakyi, A. A., Yeng, T. N., Aziz, S. A., Mankana, A. H., Husein, W. A., Abdallah, A. W., ... Eyulaku, N. J. (2023). Thrombocytopenia a predictor of malaria: how far?. *Journal of parasitic diseases : official organ of the Indian Society for Parasitology*, 47(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s12639-022-01557-4>

Lacerda, M. V., Mourão, M. P., Coelho, H. C., & Santos, J. B. (2011). Thrombocytopenia in malaria: who cares?. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 106 Suppl 1, 52–63. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762011000900007>

Combaluzier, S., Quessada, J., Abbou, N., Arcani, R., Tichadou, A., Gabert, J., Costello, R., Loosveld, M., Venton, G., & Berda-Haddad, Y. (2023). Cytological Diagnosis of Classic Myeloproliferative Neoplasms at the Age of Molecular Biology. *Cells*, 12(6), 946. <https://doi.org/10.3390/cells12060946>

Janssens, A., & De Wilde, V. (2023). BHS guidelines for the management of small lymphocytic lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia, anno 2024. *Belgian Journal of Hematology*. <https://www.bjh.be/journal-article/bhs-guidelines-for-the-management-of-small-lymphocytic-lymphoma-and-chronic-lymphocytic-leukaemia-anno-2024/>

<https://www.uptodate.com>

<https://www.sysmex.nl/academy/>

<https://imagebank.hematology.org>

<https://www.myeloma.org/>

<https://hematologiegroeningen.nl>

<https://www.cellwiki.net>

<https://www.osmosis.org>

<https://www.multiplemyelomaireland.org>

<https://www.sanguin.nl>

<https://www.leukemia-cell.org/atlas>

<https://iknl.nl/kankersoorten/hemato-oncologie>