

Dysplasie/MDS

Ellen Kramer, 24 september 2024





In overeenstemming met de regels van de Inspectie van de
Gezondheidszorg (IGZ)
Belangenverklaring september 2024

Naam: P.A. Kramer

Organisatie: Amsterdam University Centers, VUmc

Ik heb geen 'potentiële' belangenverstrengeling

Ik heb de volgende mogelijke belangenverstrengelingen:

Type van verstrengeling / financieel belang	Naam van commercieel bedrijf
Ontvangst van subsidie(s)/research ondersteuning:	
Ontvangst van honoraria of adviseursfee:	
Lid van een commercieel gesponsord 'speakersbureau':	
Financiële belangen in een bedrijf (aandelen of opties):	
Andere ondersteuning (gelieve te specificeren):	
Wetenschappelijke adviesraad:	



Patiënt 1

- Man 57 jaar
- Wordt ingestuurd door de huisarts ivm laag Hb

- Hb: 5,6
- Leukocyten: 2,1
- Trombocyten: 154

- Vraag van de hematoloog: is er sprake van MDS?



Vraagstelling MDS

- Lastig beeld
- Vraag komt altijd op vrijdag middag
- Diagnose is formeel een maligniteit
- Diagnostiek is erg afhankelijk van de kwaliteit van de morfoloog

- Diagnostiek is multidisciplinair



Myelodysplasie

- Lastig beeld
- Vraag komt altijd op vrijdag middag
- Diagnostiek is erg afhankelijk van de kwaliteit van de **morfoloog**

- Diagnostiek is multidisciplinair
- Klinisch belang: maligniteit risico op overgaan naar leukemie



Eerder reactief

Reactief:

- Vaker snel ontstaan
- Bijkomende klachten: koorts, malaise
- Vaak maar 1 cellijn afwijkend
- Vaak maar 1 cytopenie
- Vaak een andere oorzaak aan te wijzen (hemolyse, vitamine B12, foliumzuur)



Patiënt 1

- Man 57 jaar
- Wordt ingestuurd door de huisarts ivm laag Hb

- Hb: 5,6
- Leukocyten: 2,1
- Trombocyten: 154

- Vraag van de hematoloog: is er sprake van MDS?



Is hier sprake van MDS?

- Wat moet je daarvoor weten?



MDS?

Vragen die beantwoord moeten worden:

- Hoe lang zijn er al klachten?
- Is er cytopenie?
- Is er dysplasie in één of meer cellijnen
- Is er een ineffektieve hematopoïese?
- Is de hematopoïese clonaal?



Wanneer spreek je van cytopenie:

- Cytopenie, definitie
 - Hb: < 8,1 mmol/l (man) of 7,5 mmol/l (vrouw)
 - Trombocyten: < $150 \times 10^9/l$
 - Neutrofiele granulocyten: < 1,8



Wat te doen met cytopenie

1. Verklaarbaar of onverklaarbaar
2. Hoe lang bestaand (> 4 maanden)
3. Is er dysplasie, zijn er blasten
4. Clonaal of niet
 - CHIP: clonale hematopoïese zonder cytopenie
 - CCUS: clonale hematopoïese met cytopenie



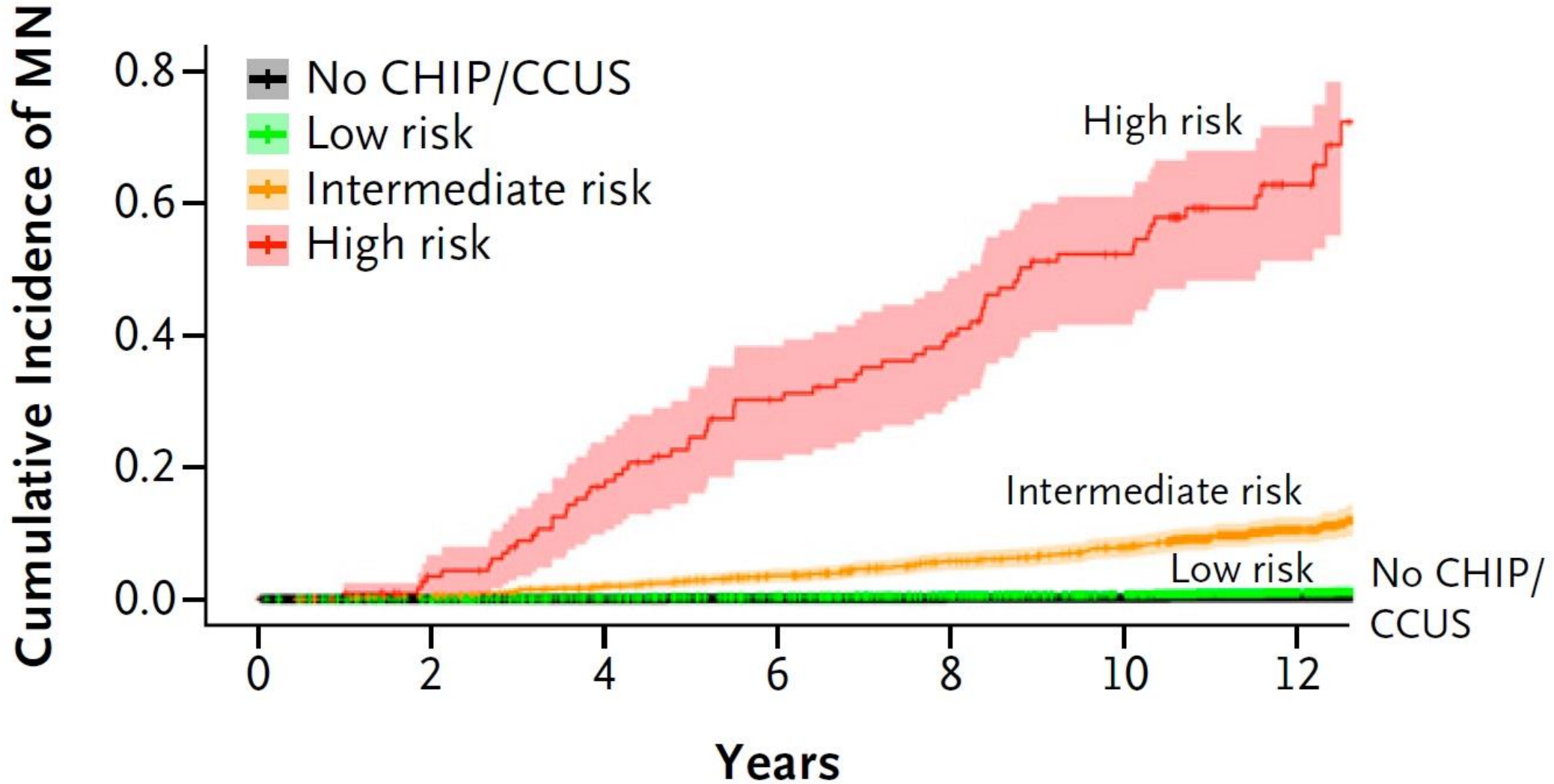
Nieuw in 2022

- Clonale hematopoïese is als pre maligne entiteit beschreven
 - CHIP: clonal hematopoesis of undetermined potential
 - CCUS: clonal hematopoiesis of undetermined significance
- 10% blasten kan de grens zijn met AML
- Myelodysplastisch neoplasma ipv myelodysplastisch syndroom (WHO)



Table 2. CHRS Values.*							
Prognostic Variable	0.5	1	1.5	2	2.5		
Single <i>DNMT3A</i>	Present	Absent					
High-risk mutation		Absent					Present
Mutation number		1			≥ 2		
Variant allele fraction		<0.2			≥ 0.2		
Red cell distribution width		<15					≥ 15
Mean corpuscular volume		<100					≥ 100
Cytopenia		CHIP		CCUS			
Age (yr)		<65		≥ 65			

* CCUS denotes clonal cytopenia of undetermined significance; CHIP, clonal hematopoiesis of indeterminate potential; and CHRS, clonal hematopoiesis risk score.





CHIP en CCUS

- CHIP:
 - Neemt toe met de leeftijd
 - Aanwezigheid van somatische mutatie in een driver gen of niet MDS gerelateerd gen (VAF > 2%)
 - Geen cytopenie, geen verklarende hematologische ziekte
- CCUS:
 - Persisterende, onverklaarbare, cytopenie (>4 maanden)
 - Geen toename van blasten, geen dysplasie
 - Wordt beschouwd als pemaligne, VAF > 2%
 - Hoog risico CCUS moet nog nader gekarakteriseerd worden
 - Met monocytose: CMUS



Onze patiënt

- Man 57 jaar, al langer steeds een wat laag Hb bij de bloedbank
 - Hb: 5,6
 - Leukocyten: 2,1
 - Trombocyten: 154

Cytopenie?

Beenmerg acuut noodzakelijk?

Wat nu?



Onze patiënt

- Man 57 jaar, al langer steeds een wat laag Hb bij de bloedbank
 - Hb: 5,6
 - Leukocyten: 2,1
 - Trombocyten: 131

Cytopenie?

Beenmerg acuut noodzakelijk?

Wat nu? **Indien cardiaal oké: geen directe spoed. Beenmerg inplannen voor maandag met bloedonderzoek, cytogenetica en volledig panel moleculaire diagnostiek**



	Uitslag	Referentie	
BSE		ASAT	43
Hb	5,6	ALAT	38
Leukocyten	2,1	Alkalische Fofatase	112
Dif:	Segmenten: 0,8, lymfocyten:1,2 Monocyten: 0,1	Kreatinine	78
Trombocyten	128	Natrium	140
MCV	108	Kalium	3,8
Reticulocyten	2	Ferritine	125
Vitamine B12	285	Haptoglobine	1,8
Foliumzuur	6,5		
LDH	1500		
Urinezuur	0,34		



Bloedbeeld

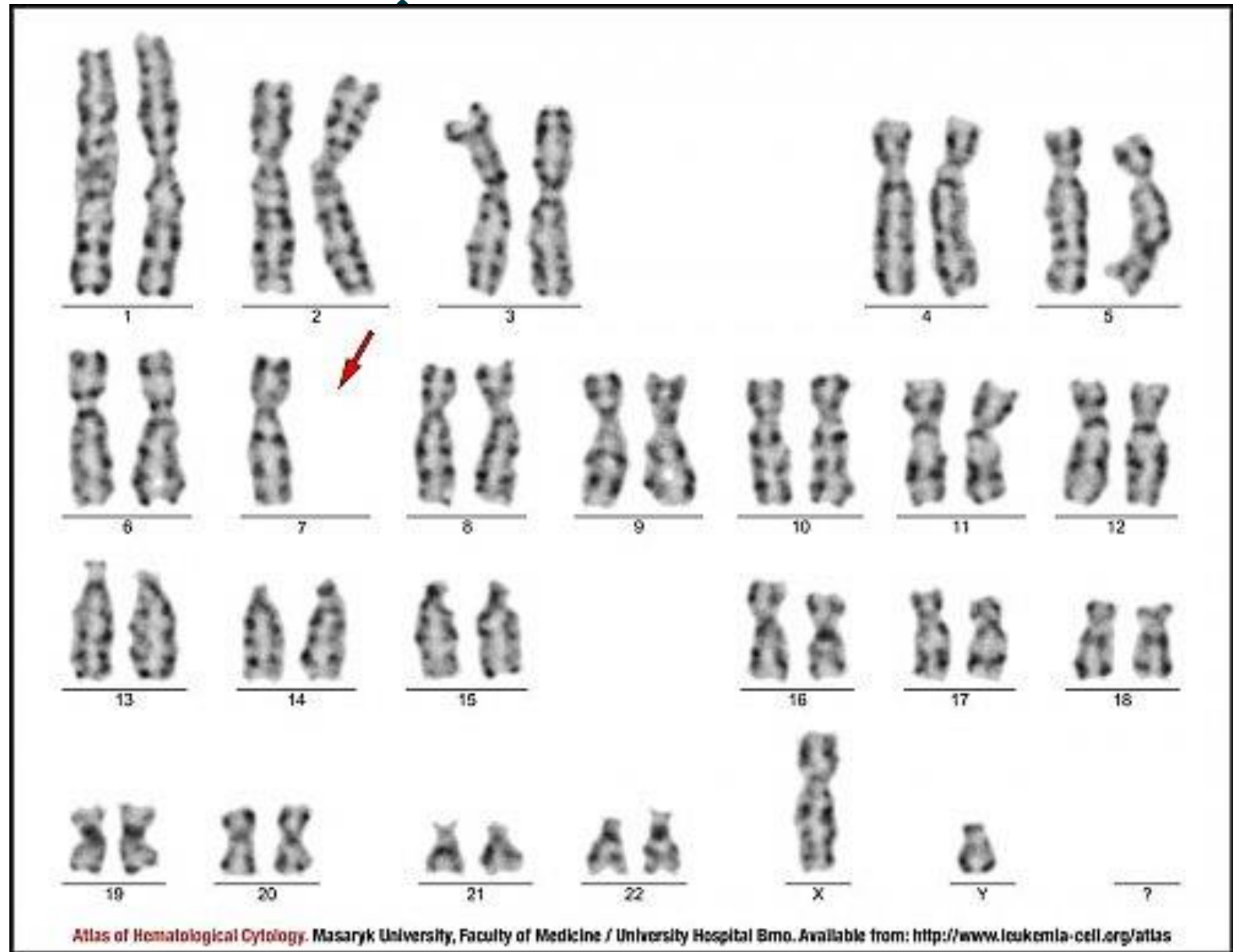


Beenmerg



Beenmerg

Beenmerg





Conclusie

- Cytopenie in ? cellijnen
- Dysplasie in ? cellijnen
- Hematopoïese is toegenomen met perifeer cytopenie: ineffectief
- Karyotypering: -y
- Ringsideroblasten: 18%
- Percentage blasten: 4%

- Diagnose?
- Zijn we klaar?



Conclusie

- Cytopenie in ? cellijnen
- Dysplasie in ? cellijnen
- Hematopoïese is toegenomen met perifere cytopenie: ineffectief
- Karyotypering: -7
- Ringsideroblasten: 18%
- Percentage blasten: 4%

- Diagnose?
- Zijn we klaar? **Moleculaire diagnostiek**



Genetische diagnostiek

Elders in de cursus:

Mutatiescreening met het uitgebreide myeloïde NGS panel: *ASXL1, BCOR, BRAF, CALR, CBL, CSF3R, DDX41, DNMT3A, ETNK1, ETV6, EZH2, FLT3-TKD (FLT3 codon 835, 836), GATA2, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NFE2, NPM1, NRAS, PHF6, PPM1D, PTPN11, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, STAG2, TET2, TP53*, U2AF1, UBA1#, WT1, ZRSR2*



Genetische diagnostiek

Elders in de cursus:

Mutatiescreening met het uitgebreide myeloïde NGS panel: *ASXL1*, *BCOR*, *BRAF*, *CALR*, *CBL*, *CSF3R*, *DDX41*, *DNMT3A*, *ETNK1*, *ETV6*, *EZH2*, *FLT3-TKD* (*FLT3* codon 835, 836), *GATA2*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *KIT*, *KRAS*, *MPL*, *NFE2*, *NPM1*, *NRAS*, *PHF6*, *PPM1D*, *PTPN11*, *RUNX1*, *SETBP1*, ***SF3B1***, *SRSF2*, *STAG2*, *TET2*, ***TP53****, *U2AF1*, *UBA1#*, *WT1*, *ZRSR2*



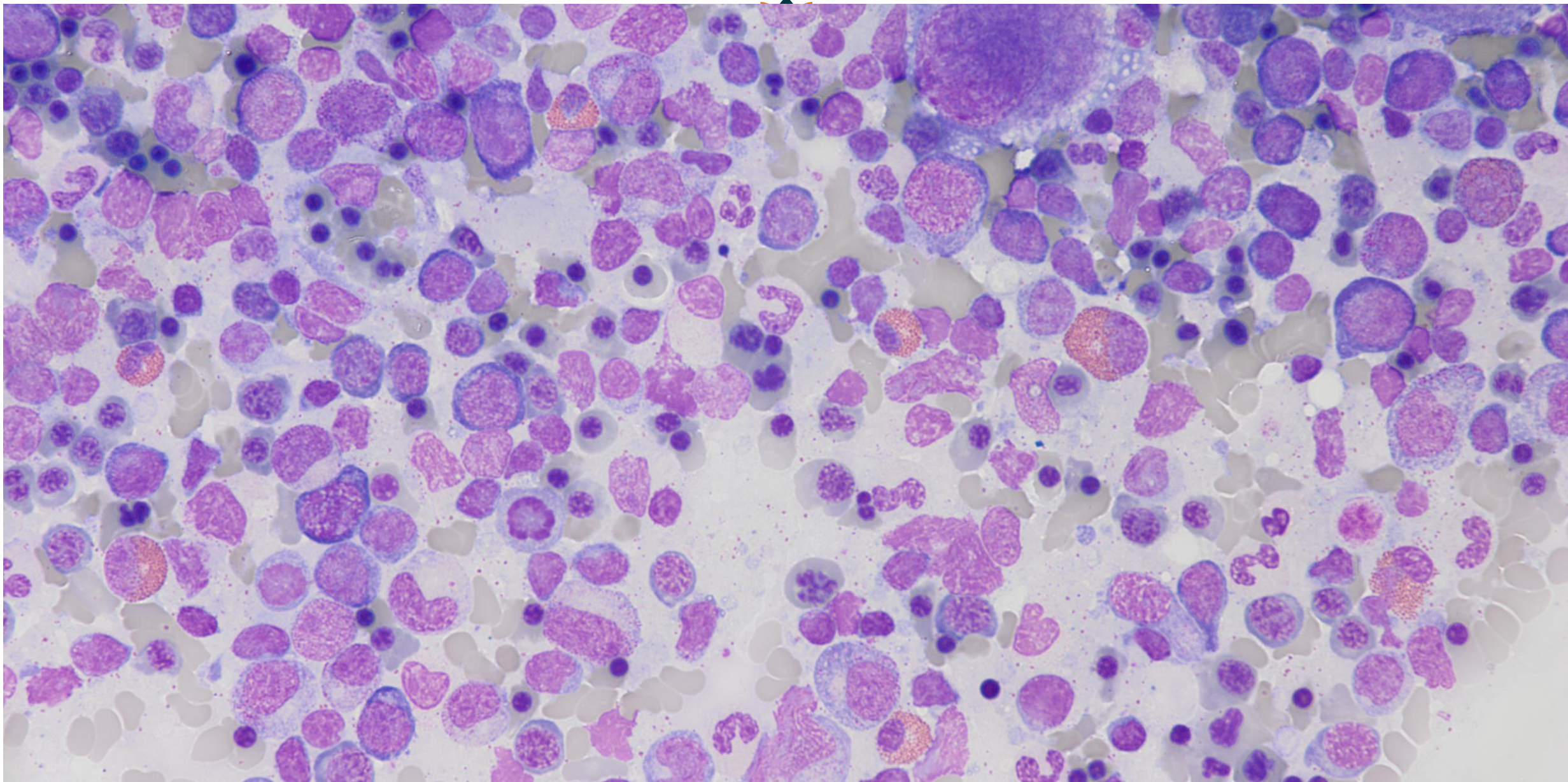
Onze patiënt:

- Cytogenetica: 1 chromosoom 7 te weinig: monosomie 7
- Moleculaire diagnostiek: geen afwijkingen



Bij MDS is de hematopoïese: ineffectief

- Toename van alle cellijnen (hyperproliferatie)
 - Erythropoïese: synchronisatie, dus grote groepen van gelijke rijpheid (zie je ook bij hemolyse of bloedingen)
 - Toename van apoptose
 - Toename van (hemo) fagocytose
 - En in bloed juist een cytopenie
-
- Lijkt soms reactief (en omgekeerd)





Multidisciplinaire diagnose

- **Morfologie**: is en blijft grotendeels de basis voor classificatie, 10%
- Flowcytometrie: vooral ontwikkeling, deels diagnostisch
- Cytogenetica: prognose en afgrenzing van specifieke beelden
- Moleculaire diagnostiek (PCR): steeds belangrijker, soms essentieel
- SNP array



MDS vs reactief

Bij MDS:

- Beenmerg cellulariteit doorgaans toegenomen,
- % blasten normaal of toegenomen, in principe < 10%
- Rijping aanwezig
- Dysplasie in één of meer cellijnen
- Ineffectieve hematopoïese
- Cytopenie
- Specifieke cytogenetische afwijkingen
- Lever en milt niet vergroot



Vraag 1

Om vast te stellen, of er voldoende dysplasie aanwezig is om de diagnose MDS te overwegen, moet de morfologische dysplasie worden gekwantificeerd. Hoeveel cellen moeten er worden geteld om dysplasie te kwantificeren?

1. 100 in bloed, 200 in beenmerg
2. 200 in bloed, 200 in beenmerg
3. 500 in bloed, 500 in beenmerg
4. 200 in bloed, 500 in beenmerg



Vraag 1

Om vast te stellen, of er voldoende dysplasie aanwezig is om de diagnose MDS te overwegen, moet de morfologische dysplasie worden gekwantificeerd. Hoeveel cellen moeten er worden geteld om dysplasie te kwantificeren?

1. 100 in bloed, 200 in beenmerg
2. 200 in bloed, 200 in beenmerg
3. 500 in bloed, 500 in beenmerg
4. 200 in bloed, 500 in beenmerg



Beoordeling dysplasie

- Goed gekleurd preparaat
- 500 cellen tellen voor % blasten en kwantitatieve dysplasie beoordeling

- Dysplasie kwantificeren in
 - Minimaal 200 cellen van de erythropoiese
 - Minimaal 200 cellen van de myeloïde reeks
 - Minimaal 30 megakaryocyten



Beoordeling dysplasie

- Altijd bloeditrijk mee beoordelen
- Granulatie in de neutrofielen vaak beter te beoordelen in het bloed
- Wel letten op de kleuring
- 200 cellen tellen in bloed, voor % blasten en Auerse staven



Dysplasie per cellijn

- Algemeen: dysplasie (dys = mis, plassein = vorming) is een rijpingsstoornis, *rijpingsdissociatie*
- Gevolg:
 - Rijping van kern en cytoplasma gaat uit de pas lopen
 - Normale uitrijping raakt verstoord
 - Delingsfouten



Erythropoiese op celniveau

Kern:

- ronde vorm verdwijnt: knopvorming, uitsteeksels, kern valt uit elkaar,
- incomplete deling

Cytoplasma: vacuolisatie, kleur verandert, ijzerkleuring wordt afwijkend

Grootte: cellen worden groot, kern drijft in het cytoplasma en chromatine wordt "los"

ERYTHROPOIESIS

Proerythroblast: High nuclear to cytoplasmic ratio, immature nuclear chromatin, 1-2 nucleoli, basophilic cytoplasm

Basophilic erythroblast (Early): High nuclear to cytoplasmic ratio, Chromatin condenses, no nucleoli, basophilic cytoplasm

Polychromatophilic erythroblast: Round nucleus with mature (clumped chromatin), no nucleoli, Cytoplasm is grayish in colour due to hemoglobin synthesis occurring at this stage.
Cell division ceases at this stage

Orthochromic erythroblast: Densely pyknotic nucleus with well hemoglobinized cytoplasm (reddish).

Reticulocyte: late erythroblasts extrude nuclei to become reticulocyte. Intermediate position between nucleated RBCs and mature red blood cells. Has bluish tinge due to RNAs.

Mature RBCs: Size of a mature lymphocyte nucleus. Lacks nucleus. Has central pallor 1/3rd the diameter of the cell

@Sweethippen5

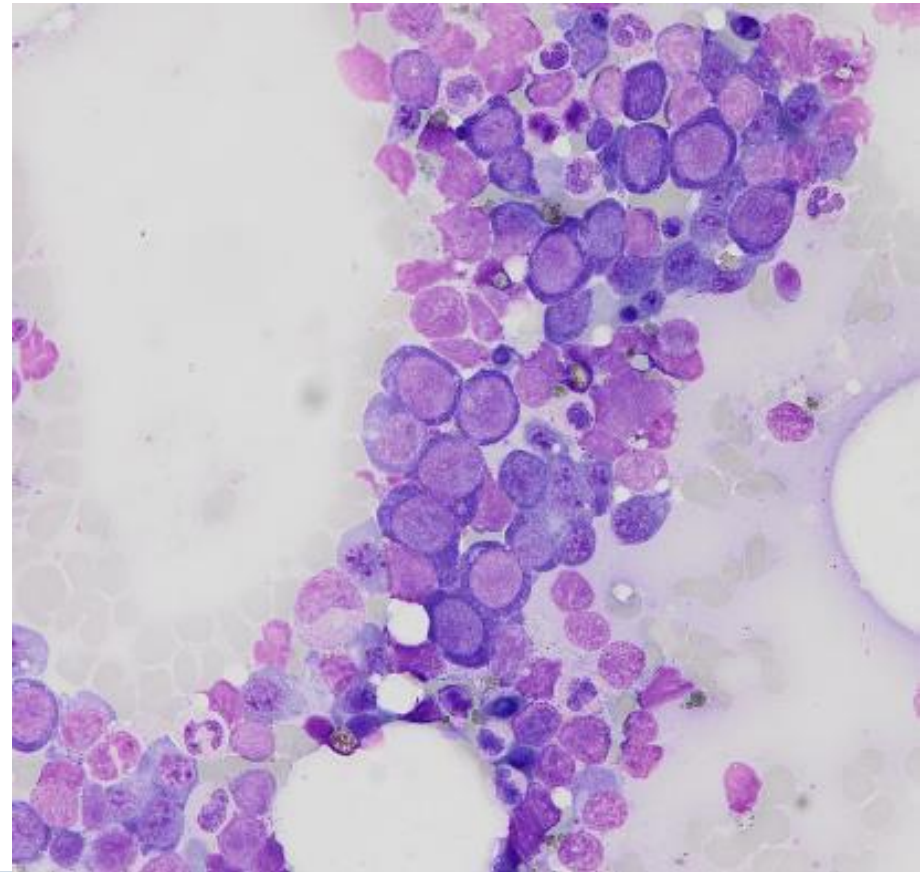
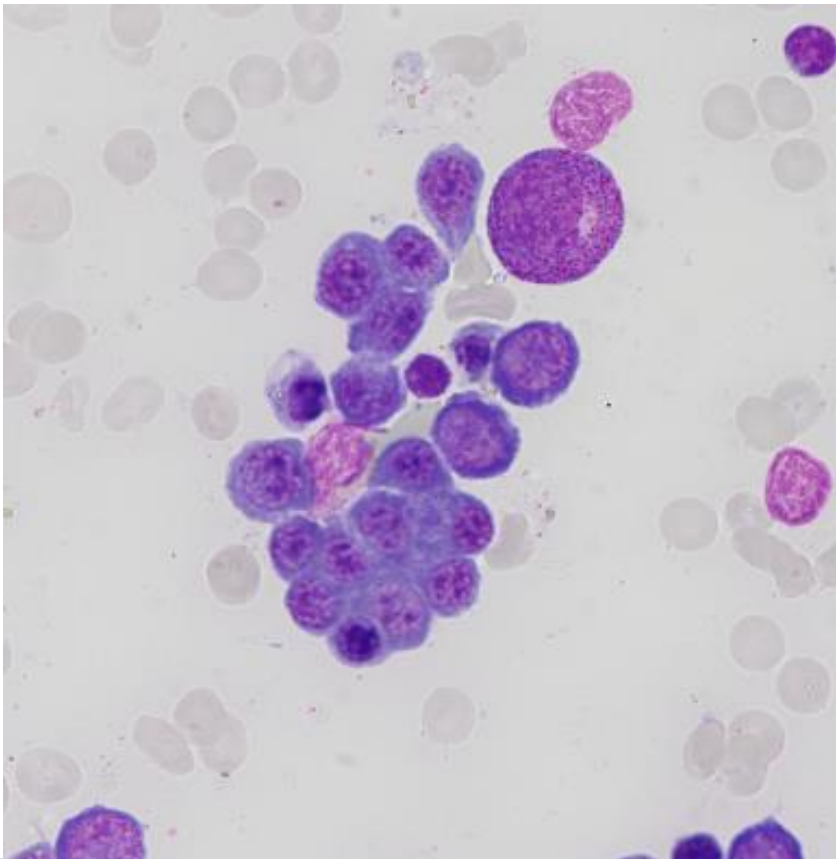


Erythropoiese in het beenmerg

- Plek van de erythropoiese (biopt), afwijkende CD71 expressie
- Afwijkende hoeveelheid
 - Grote groepen gelijke rijpheid
 - Synchronisatie
 - Kernafwijkingen
- Afgrenzing met reactieve beelden
 - Bloedingen
 - Hemolyse

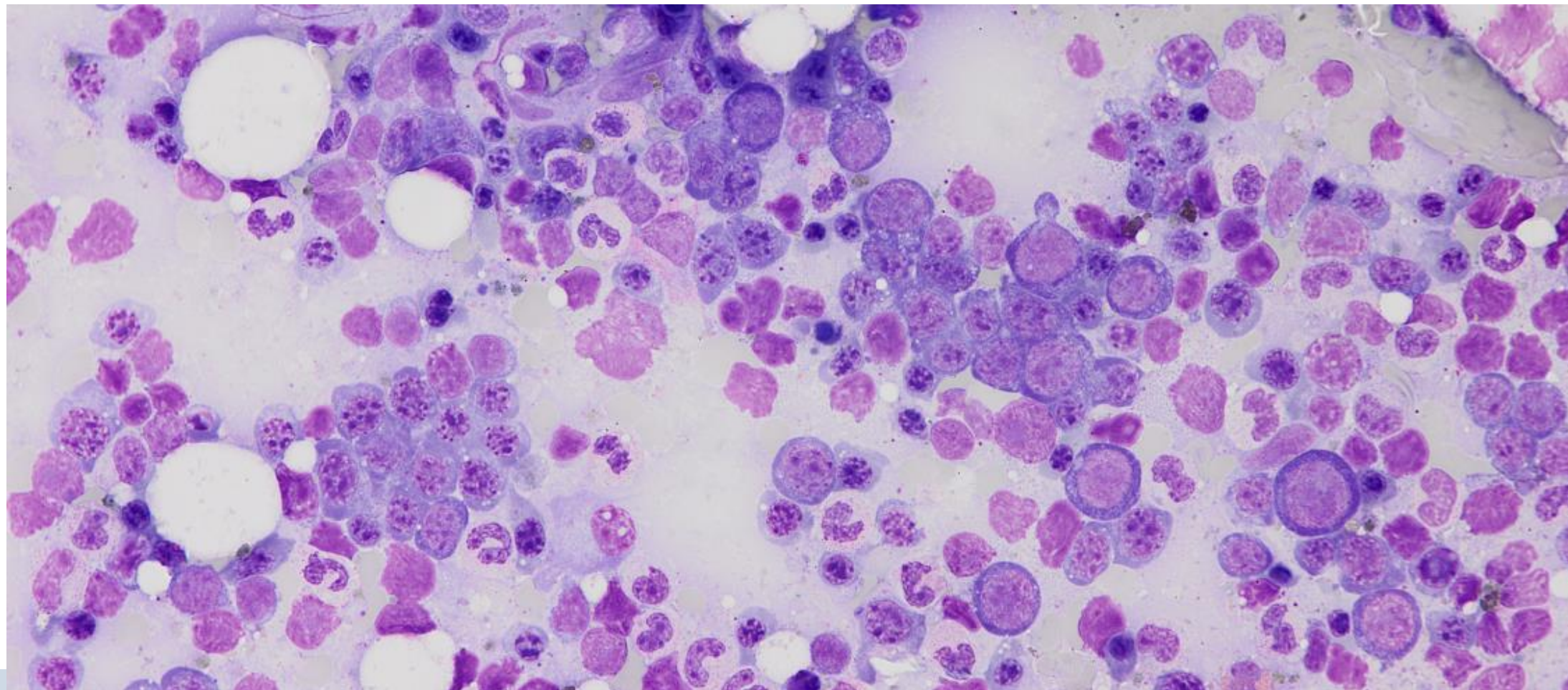


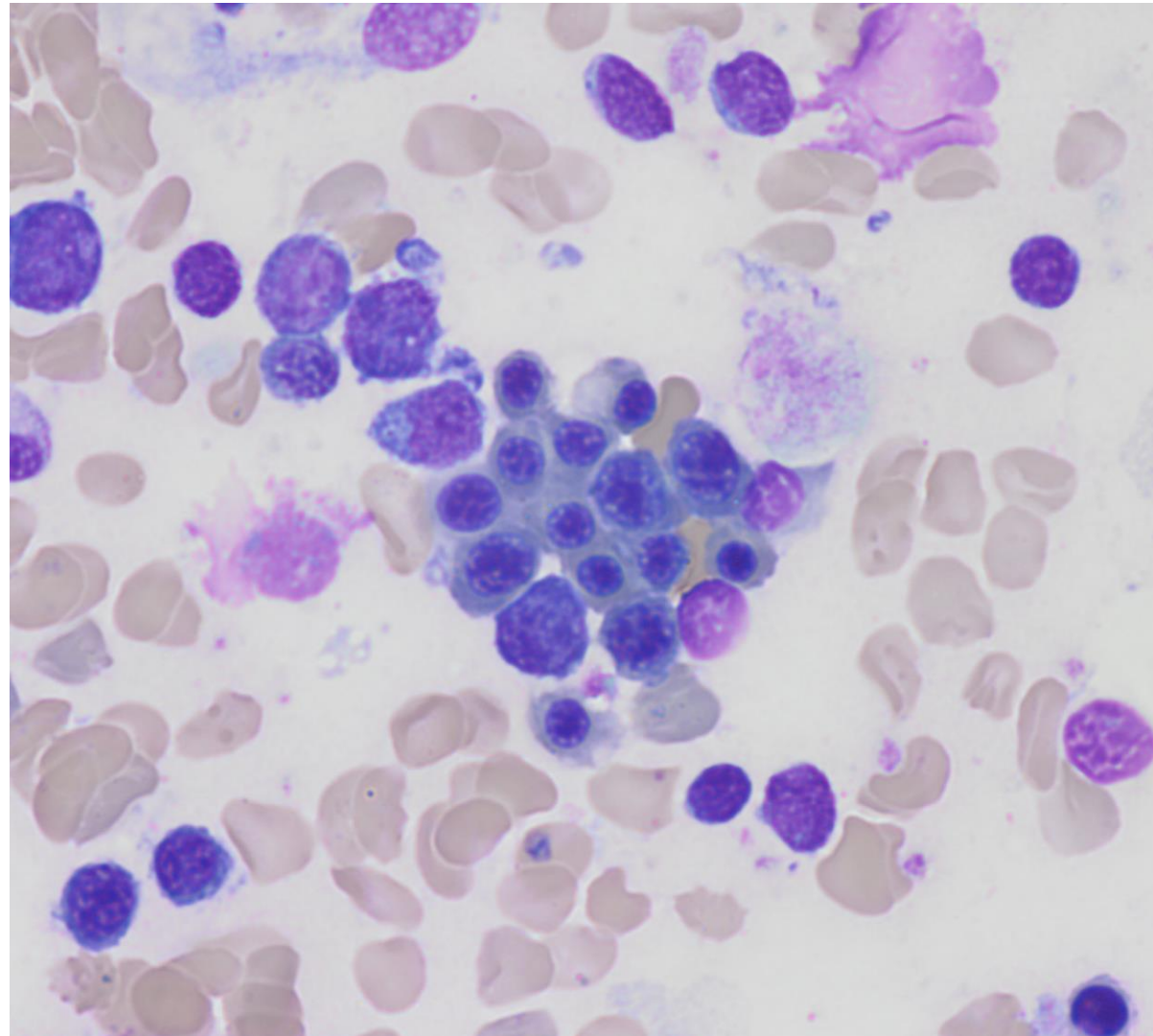
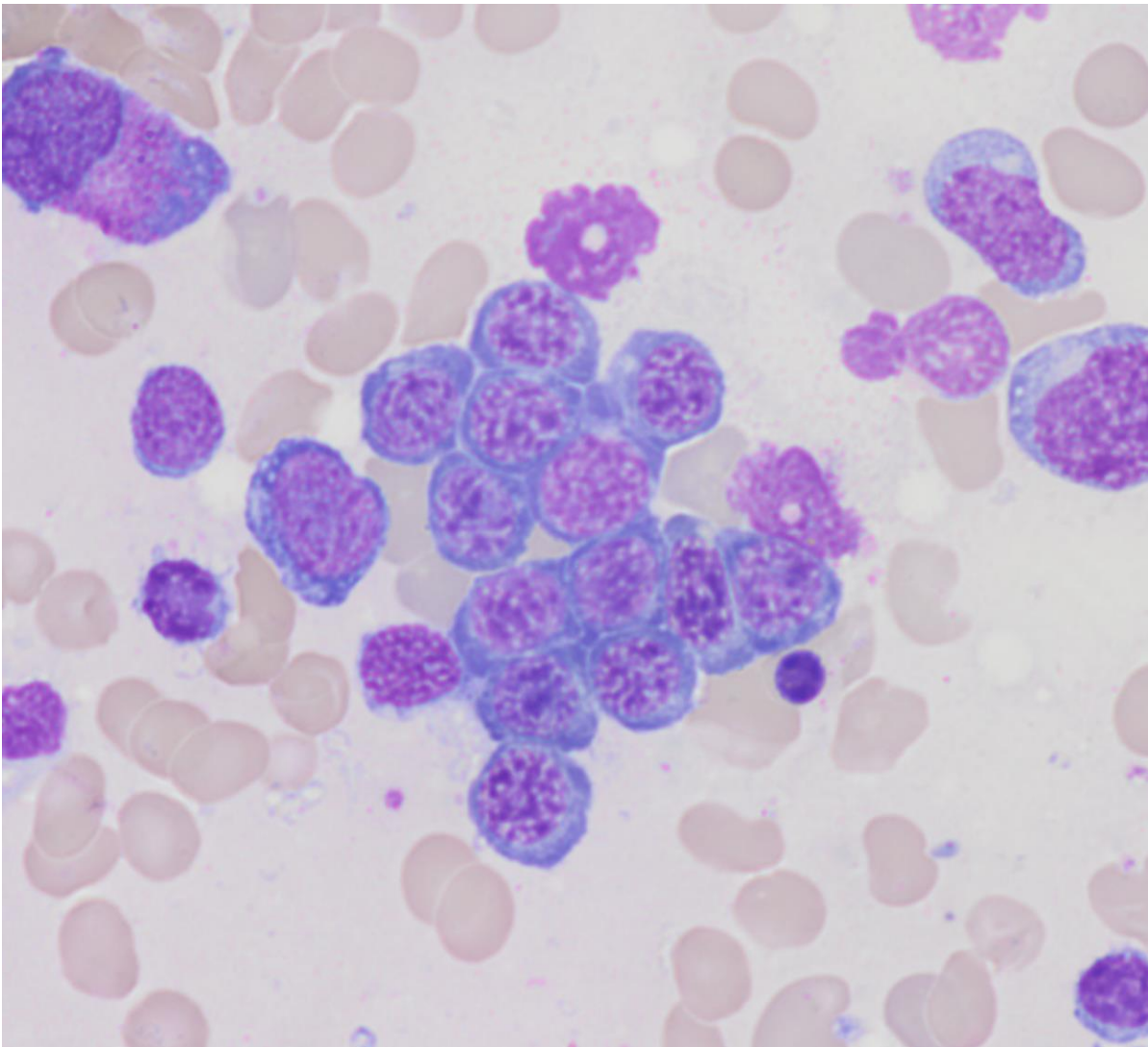
Synchronisatie van de erythropoiese





Grote groepen gelijke rijpheid



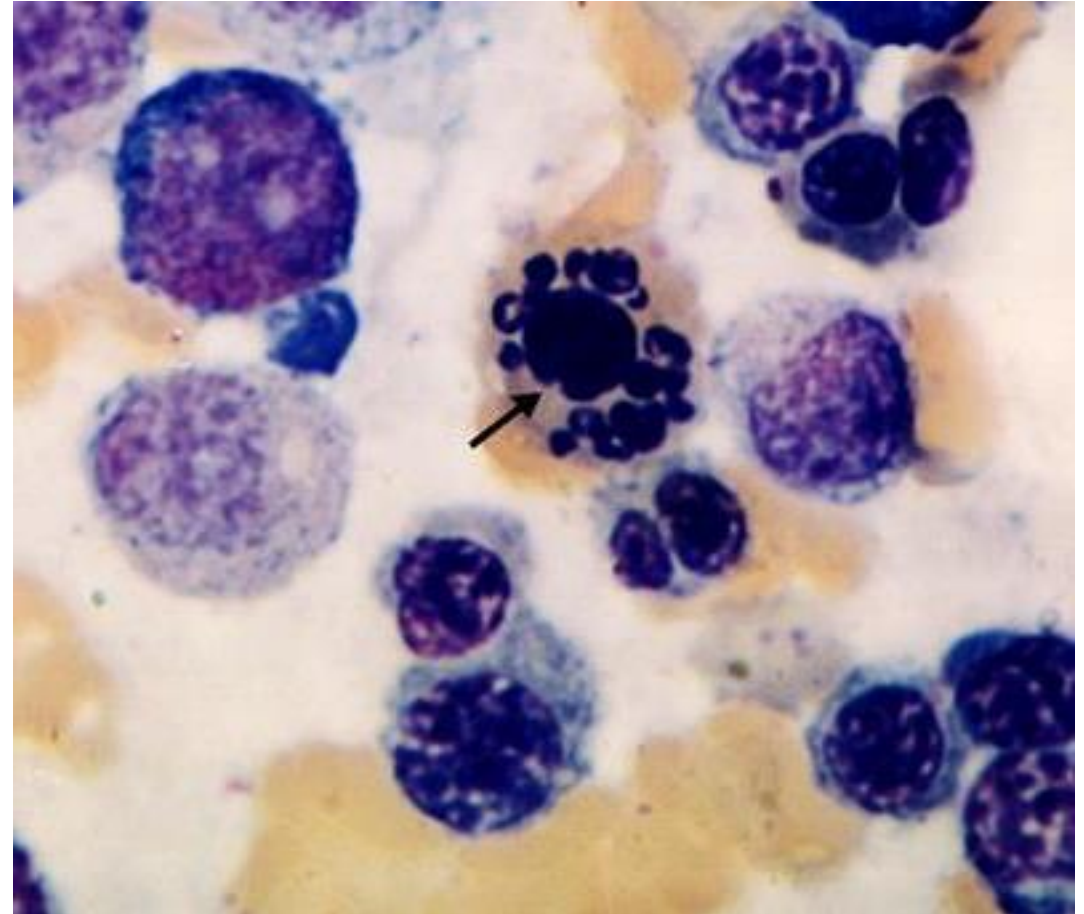




Karyorrhexis

Degeneratief proces met kernfragmentatie en het uit elkaar vallen van het kernchromatine (karyo = kern en rhexis = uit elkaar vallen)

Vaak: voorafgegaan door pyknose



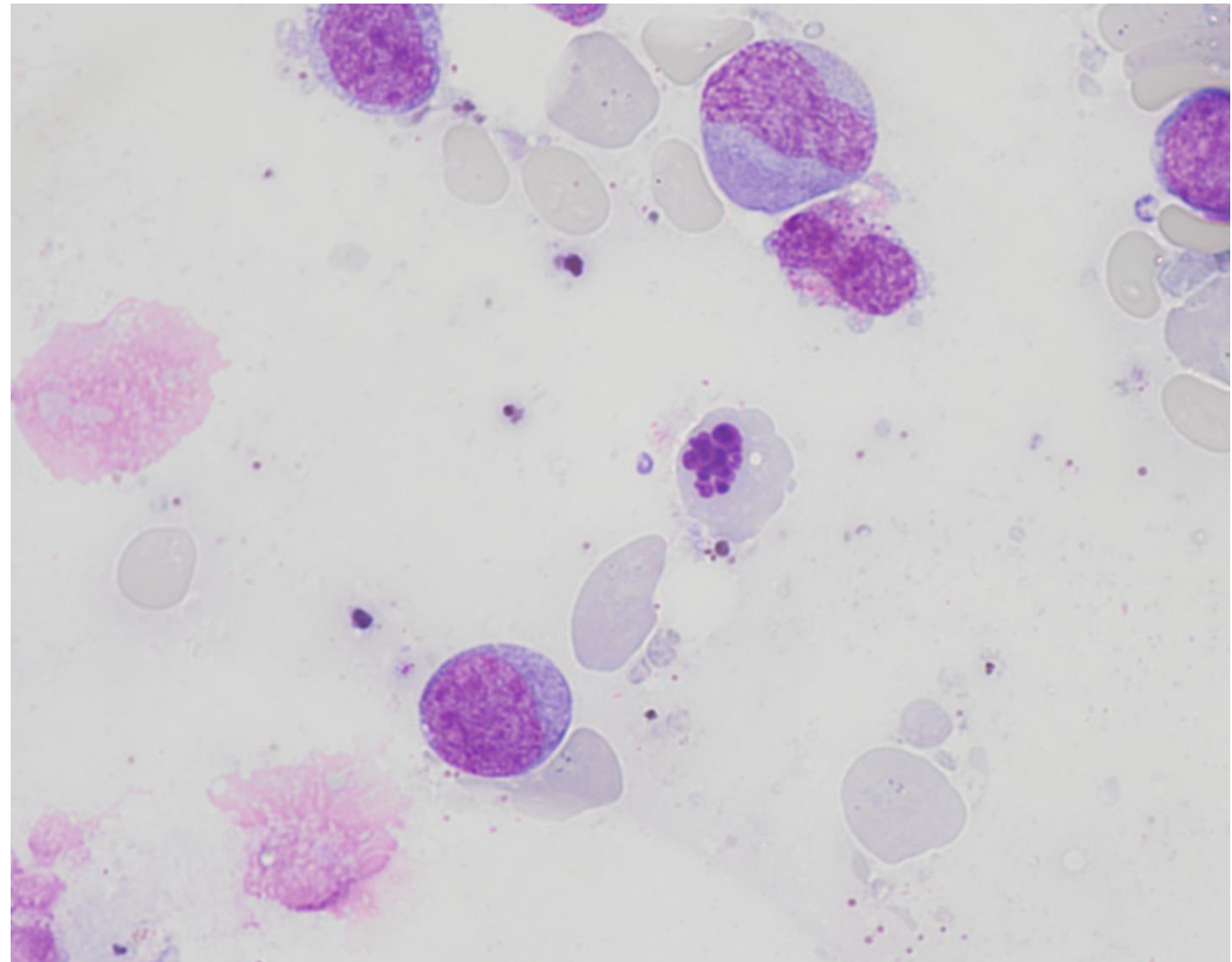


Karyorrhexis

Soms moeilijk te zien

meerkernig

of karyorrhexis?





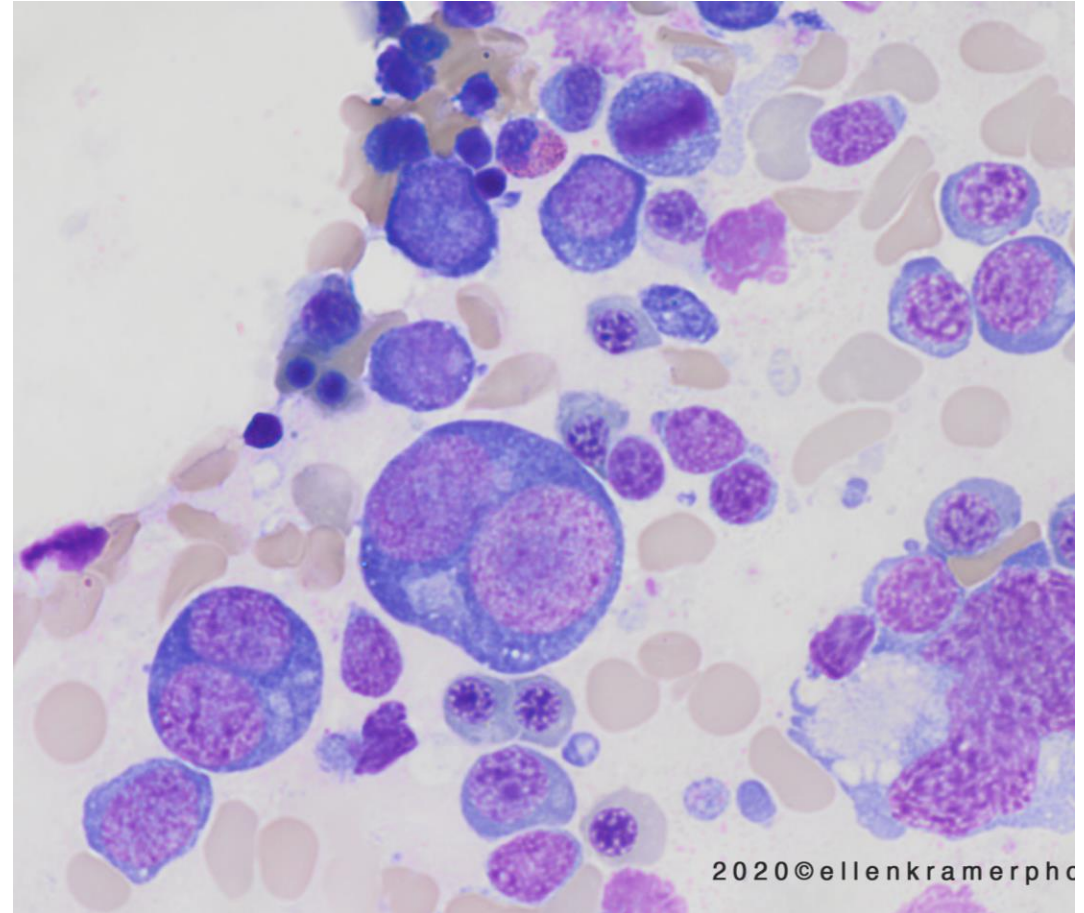
Delingsfouten

- Dubbel- of meerkenigen
- Incomplete kerndeling met kenbruggen



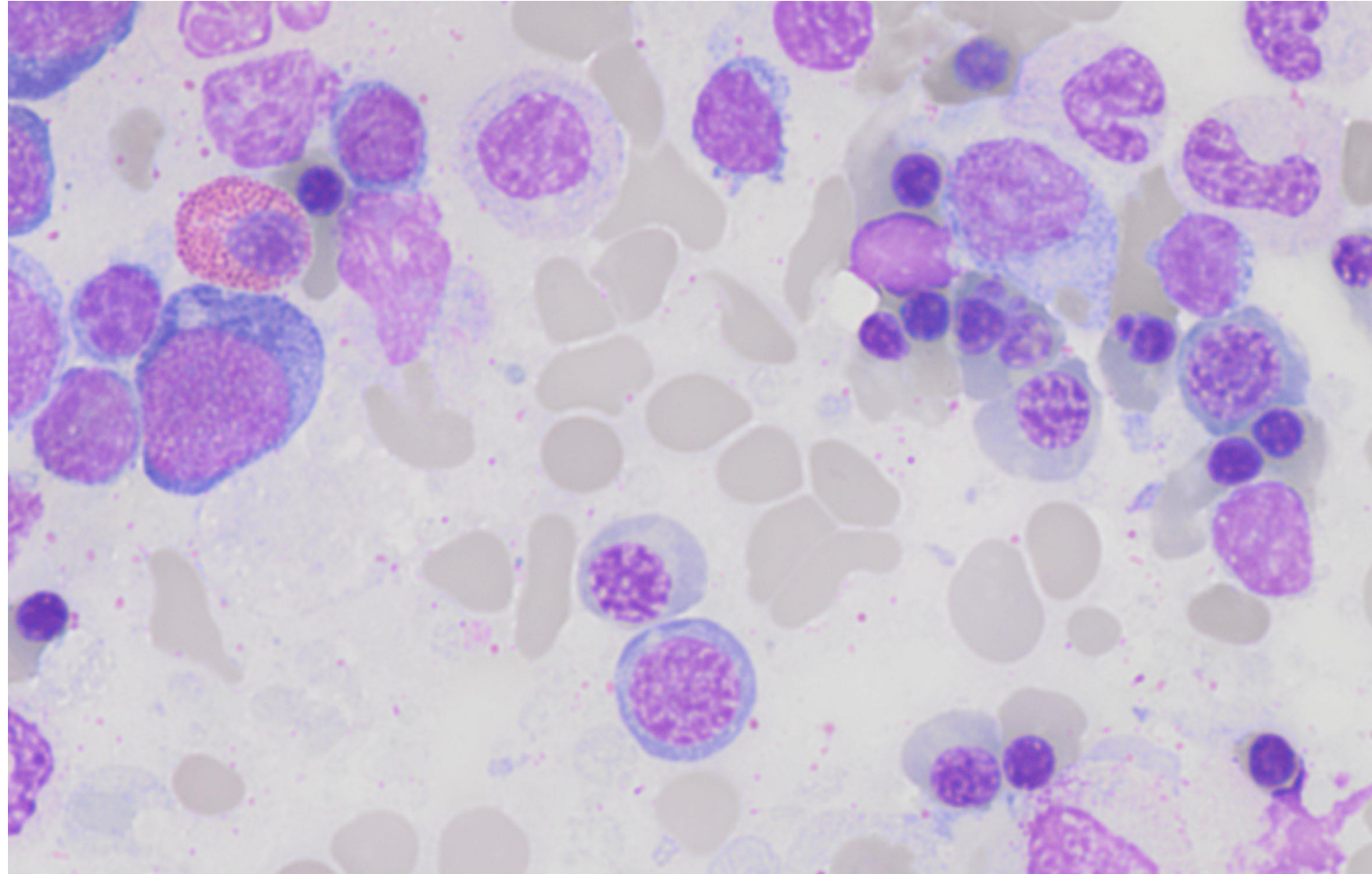
Dubbelkernigen

Dubbelkernige: waarom is dit geen megakaryocyt?



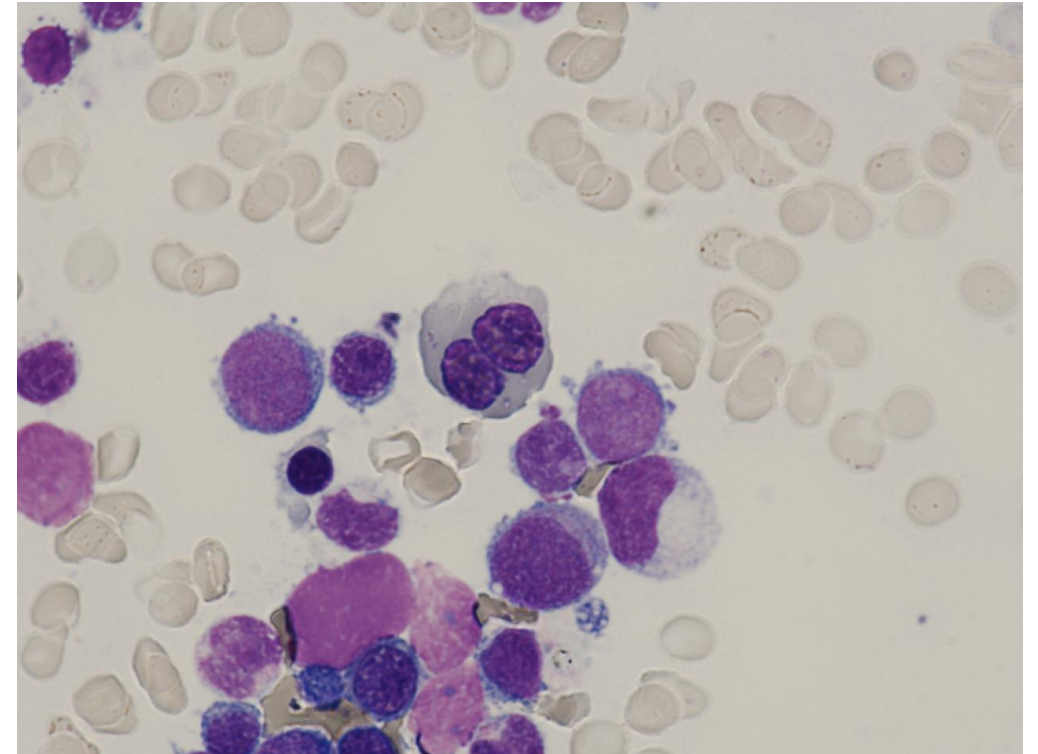
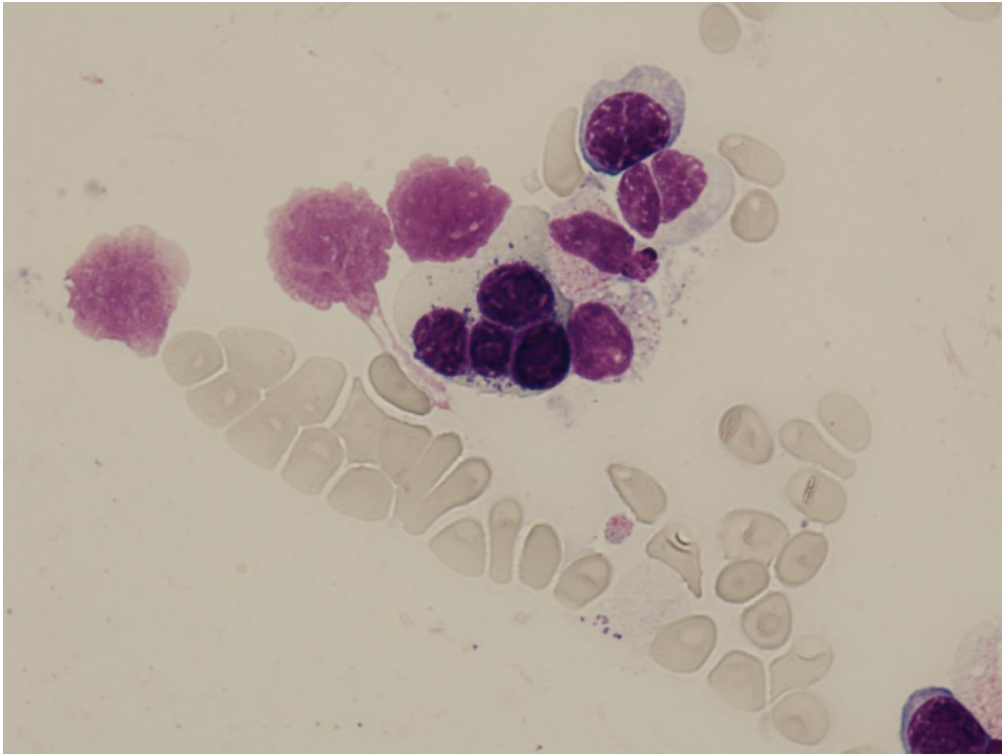


Dubbelkernige



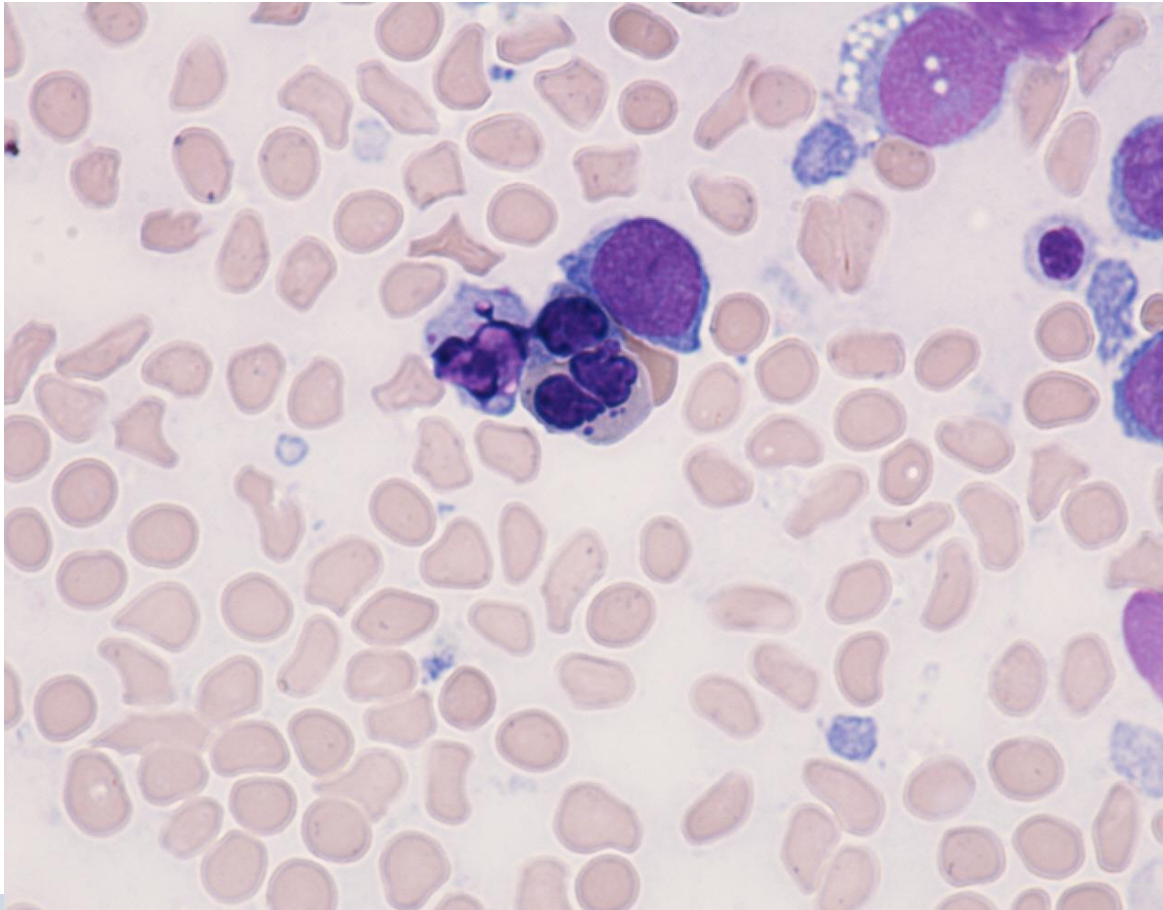


Meerkernigheid





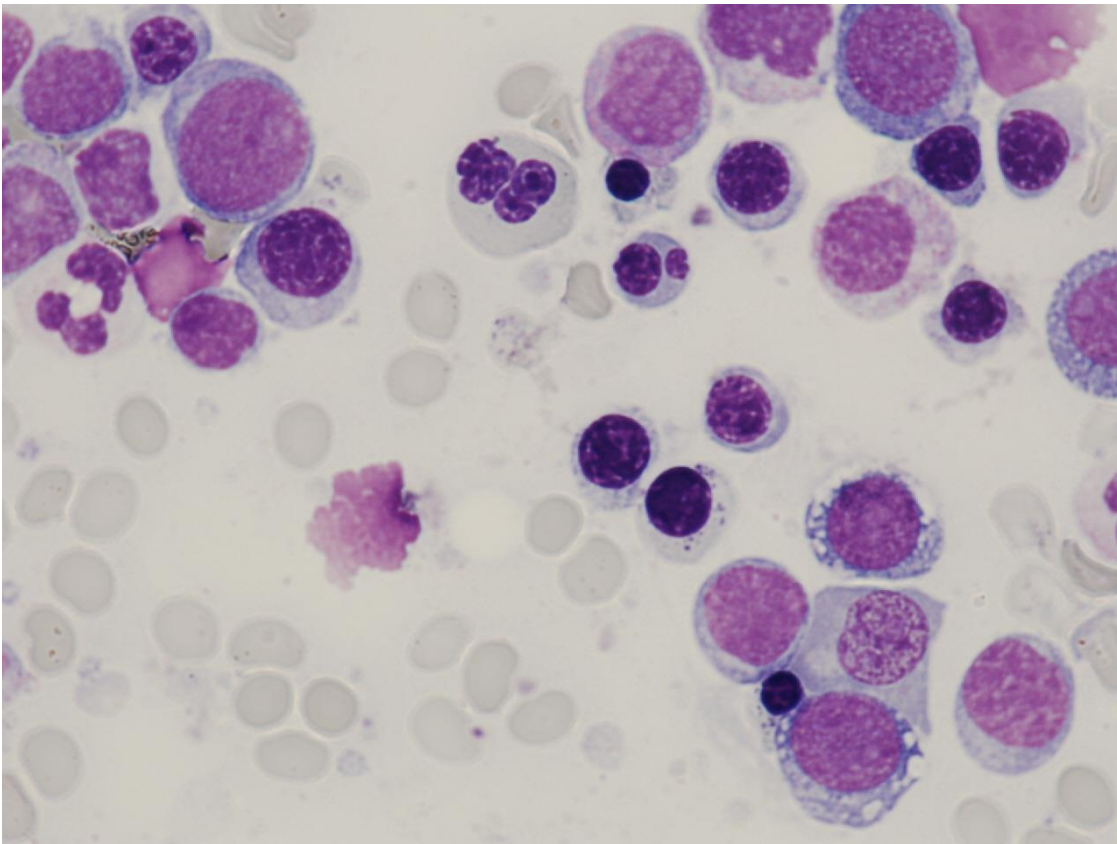
Welke afwijkingen hier?



- Kern:
- nuclear budding, kernbridging, karyorrhexis, meerkernigheid,



En hier?



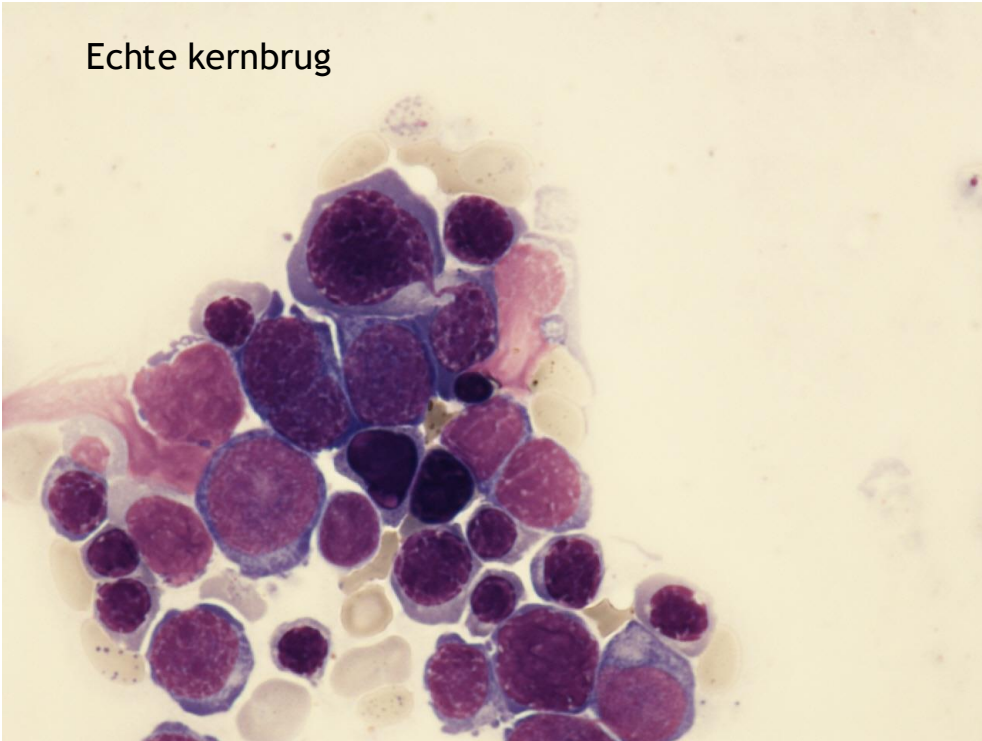
Basofiele stippeling vs kernfragmentatie

Kernfragmentatie: kern valt uit elkaar tijdens/ na de deling

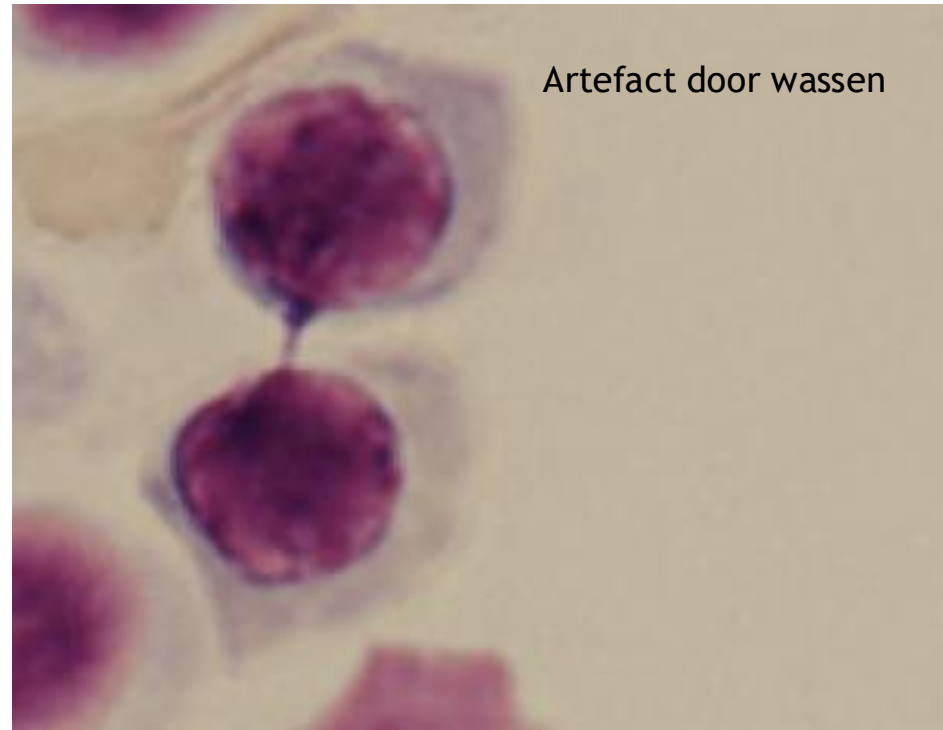


Kernbruggen

Echte kernbrug



Artefact door wassen



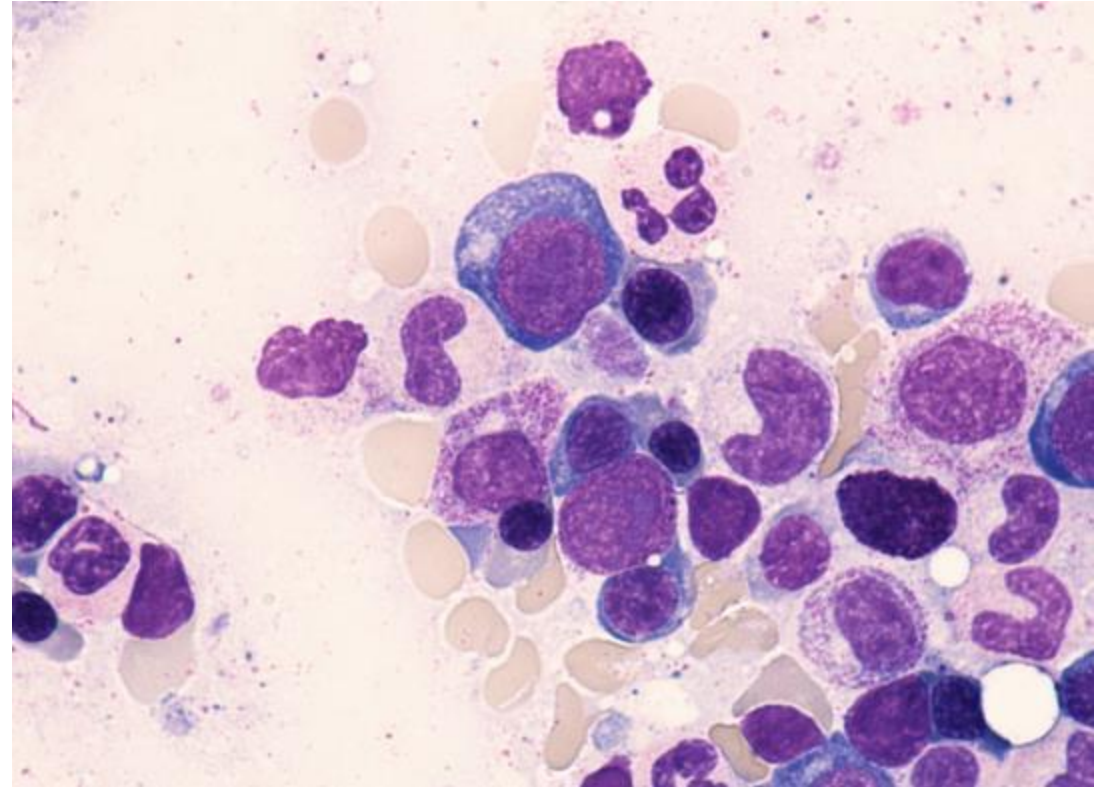
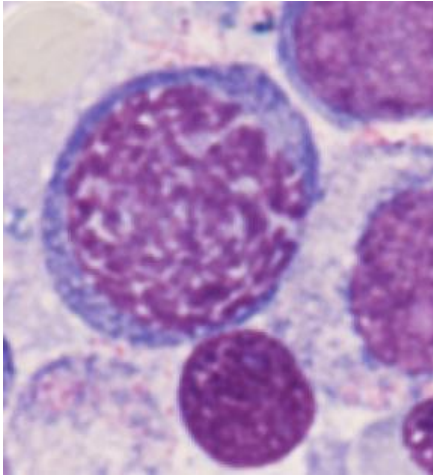


Megaloblastair

1. Let op de losse structuur van de kern, alsof het een doorgesneden nootmuskaat is, of Brussels kant
2. De kern heeft niet altijd een nootmuskaatstructuur. Soms lijkt de kern te drijven in een veel te ruim cytoplasma. Aan het Golgi en de vage “oortjes” herken je de proerytroblast

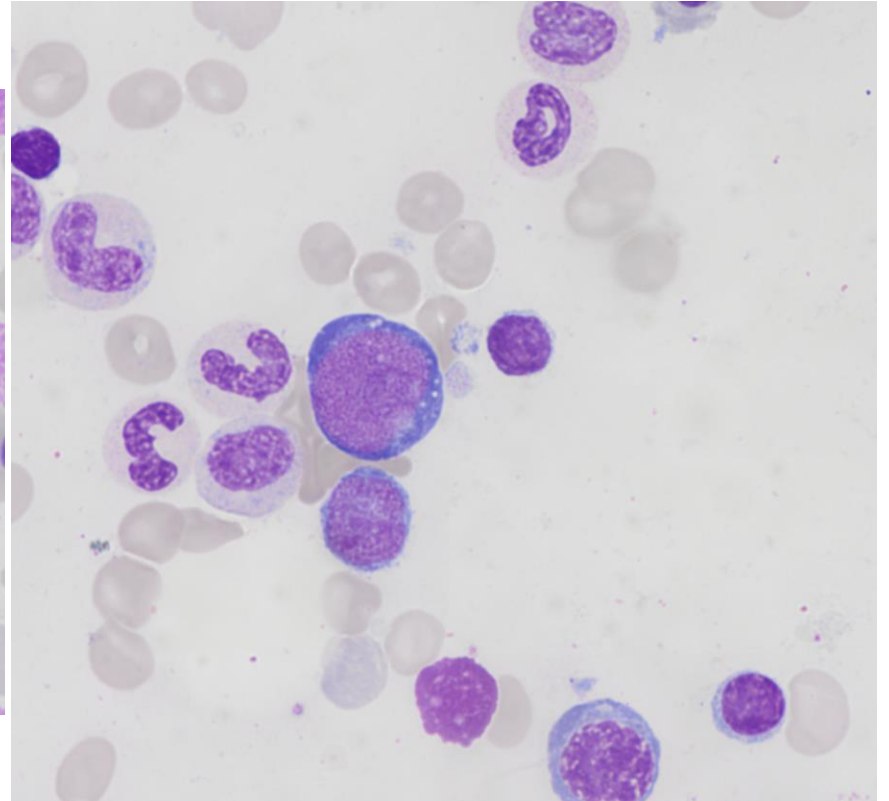
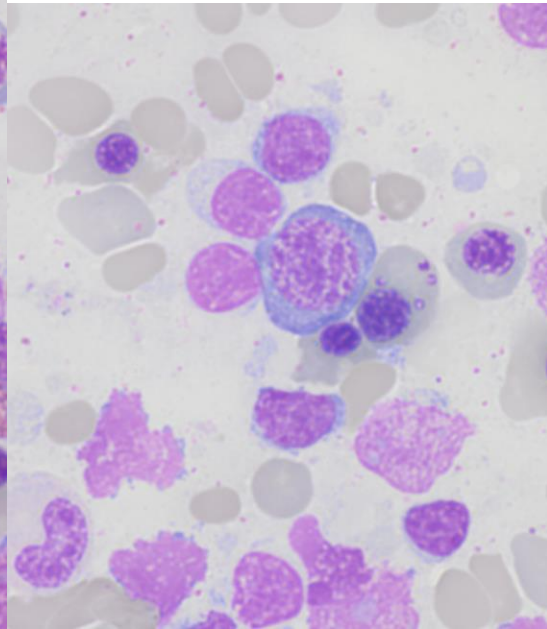
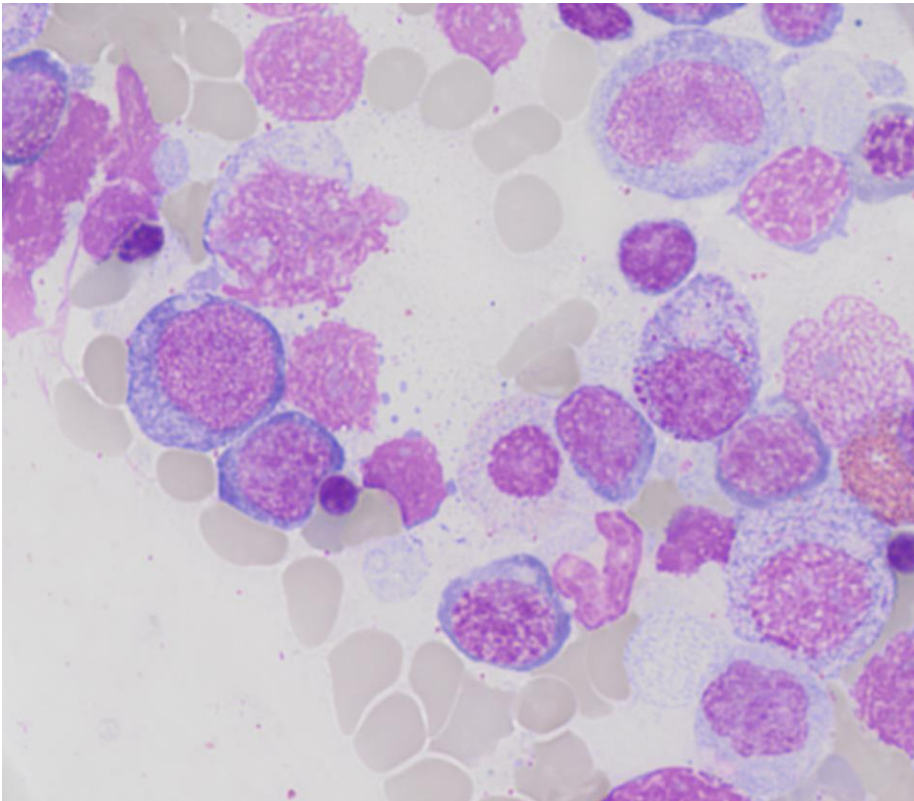


Megaloblastair, megaloblastoid



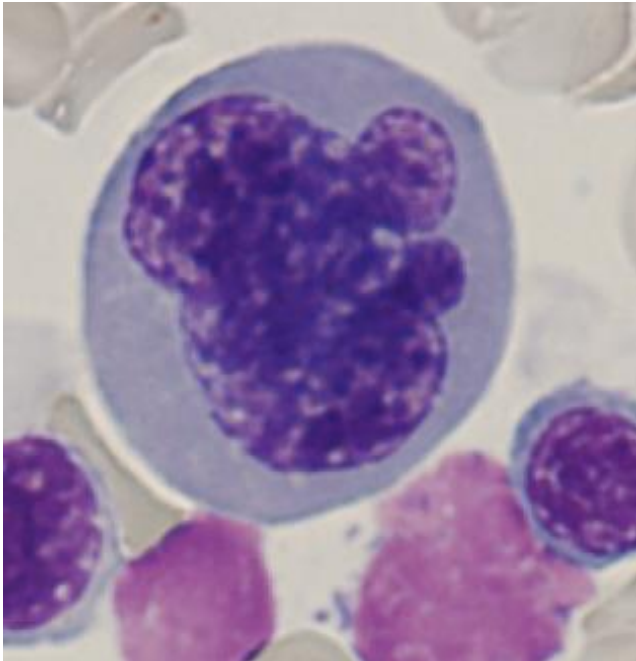


Groot vs normaal





Terminologie



- Meerdere kernen, soms nog verbonden door bruggen
- Megaloblastair
- Kernbudding
- Karyorrhexis



Stelling

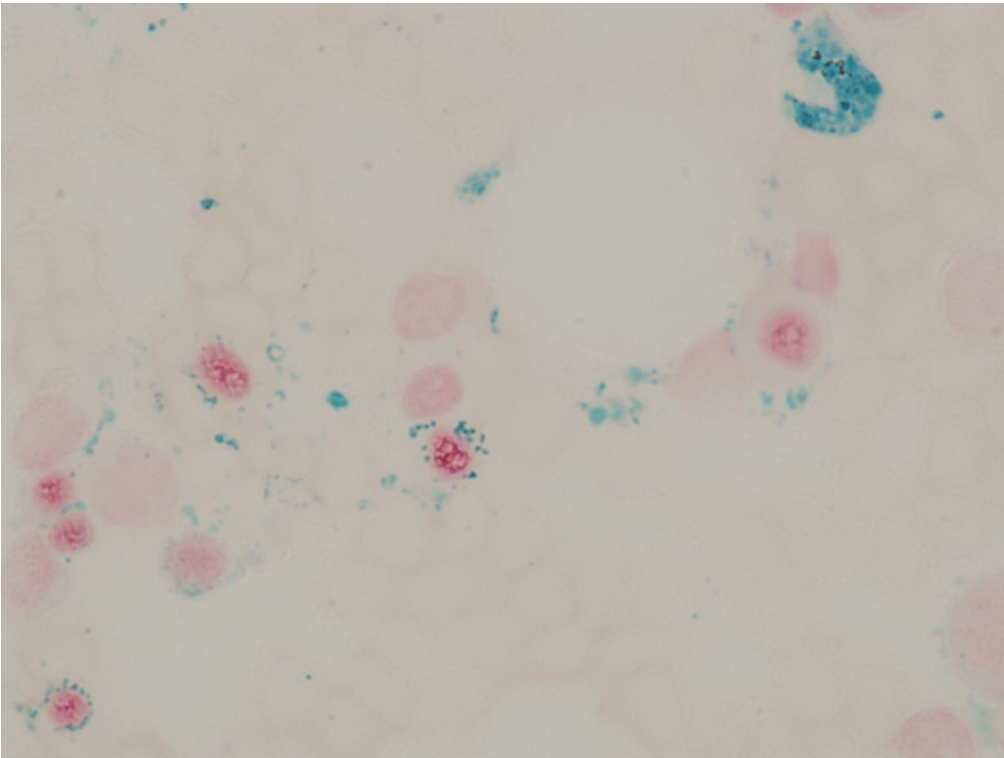
Sinds jaar en dag is de ijzerkleuring een van de hoekstenen van de classificatie van het MDS. Bij de laatste classificaties is de rol van de moleculaire diagnostiek steeds belangrijker geworden. Wat is nu de waarde van de ijzerkleuring?

De ijzerkleuring is overbodig geworden om dysplasie vast te stellen

1. Ja
2. Nee



Ringsideroblasten

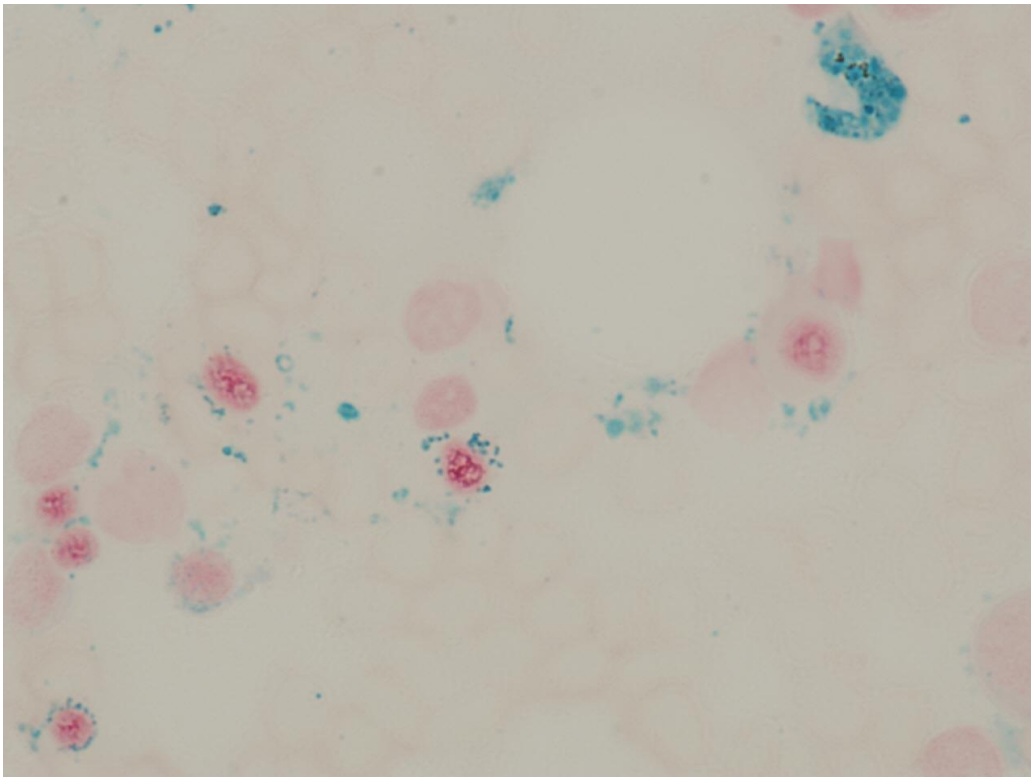


Definitie ringsideroblast:

- 5 of meer ijzerkorrels
- rondom 1/3 of meer van de kern
- Belangrijk: *SF3B1* mutatie



Ringsideroblasten



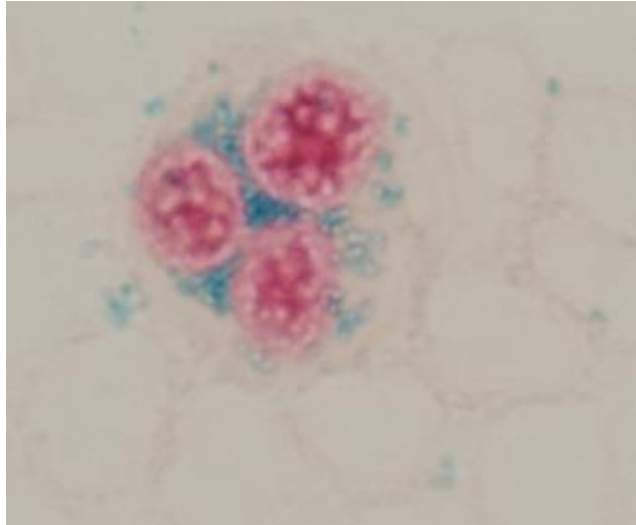
Let verder op:

- Grofheid van de ijzerkorrels (Alcoholisme)
- Plek van de ijzerkorrels: ribosomaal/
mitochondriaal
- Siderocyten

- Ringsideroblasten komen ook voor bij
allerlei andere aandoeningen met
toegenomen erythropoïese



De sideroblasten en siderocyten



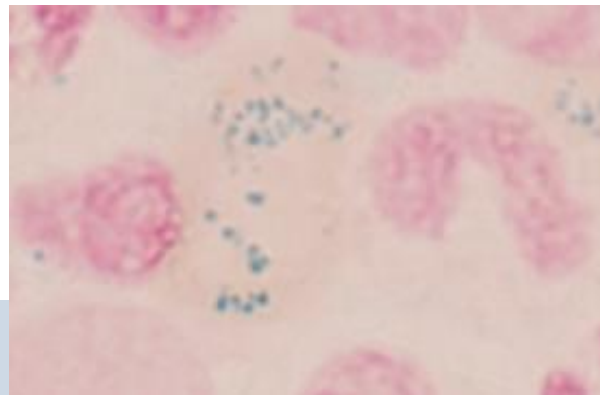
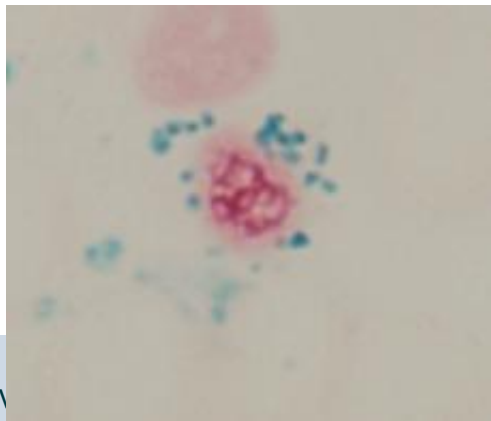
Meerkernigheid én ringsideroblast

Let op de grofheid van de korrels en de ligging

Strak rond de kern

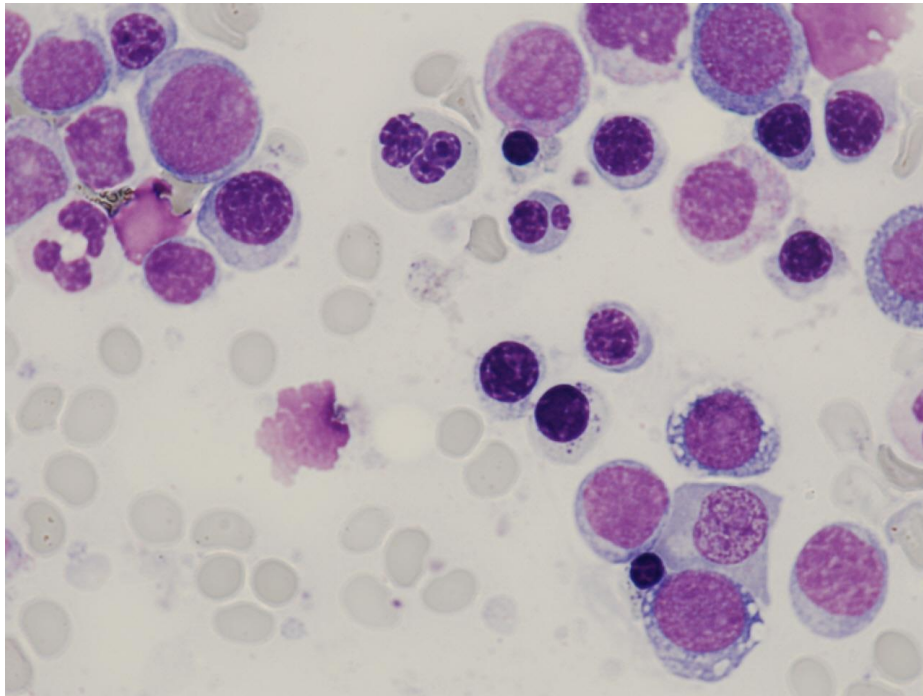
Let op siderocyten: micrometer goed om uit te

sluiten dat het gaat om kleurstofneerslag





Verschillende afwijkingen hier



Kern:

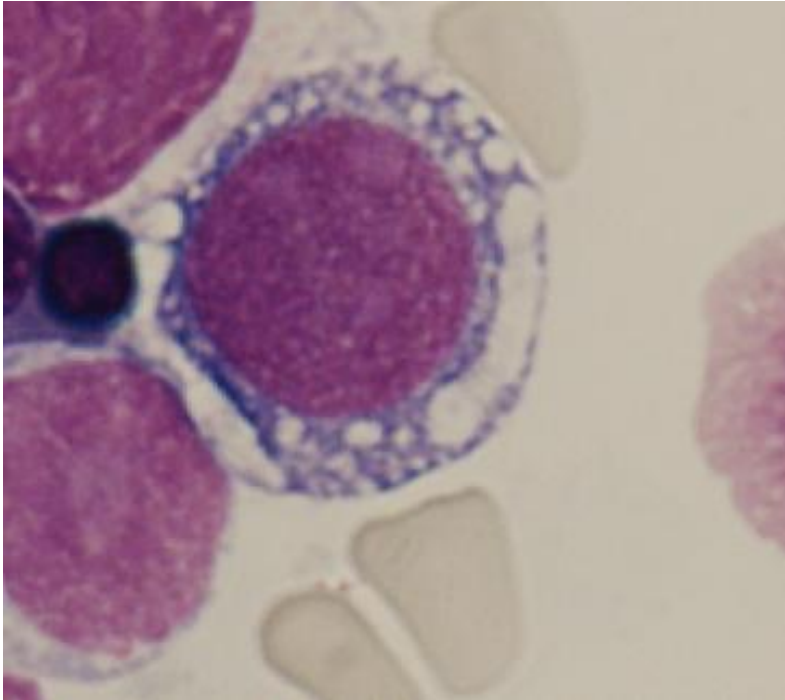
- nuclear budding, kernbridging, karyorrhexis, meerkernigheid,

Cytoplasma:

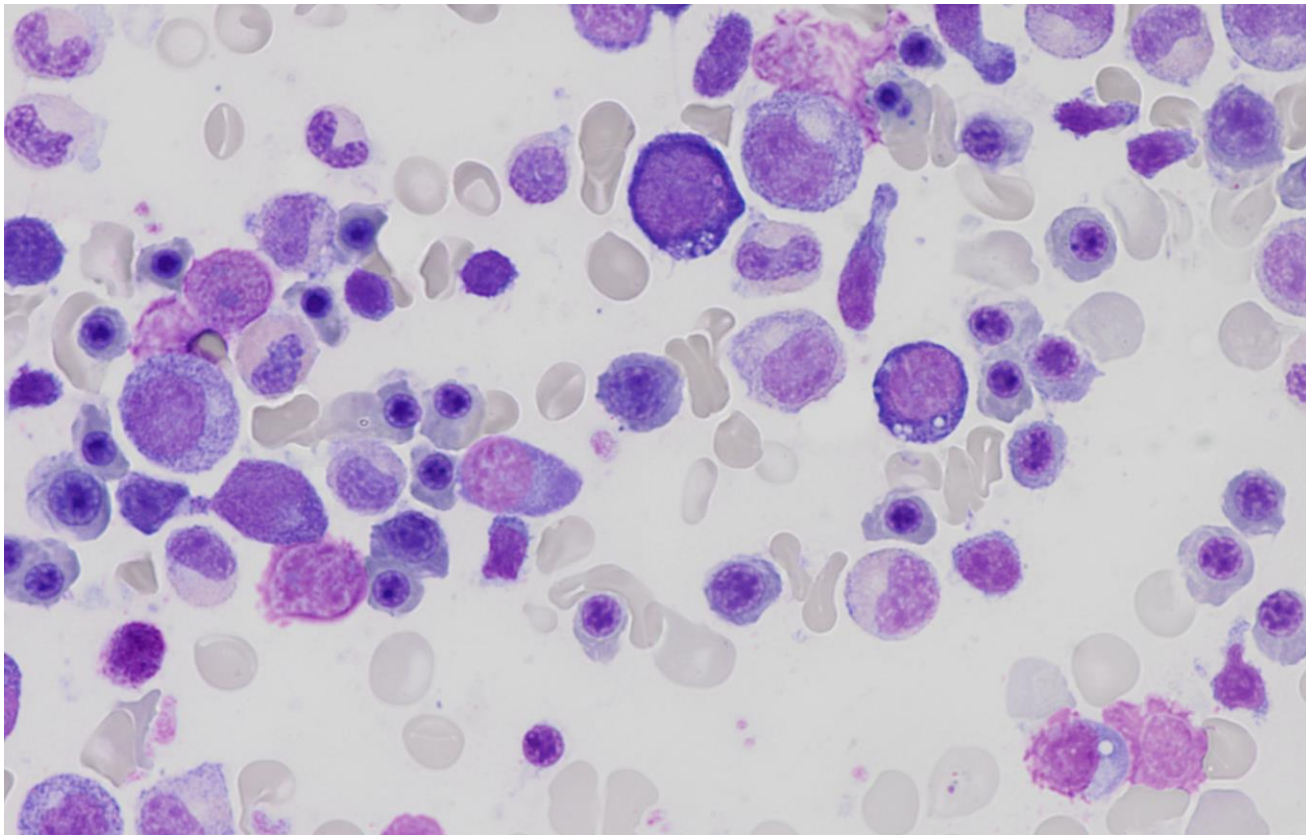
- vacuolisatie,



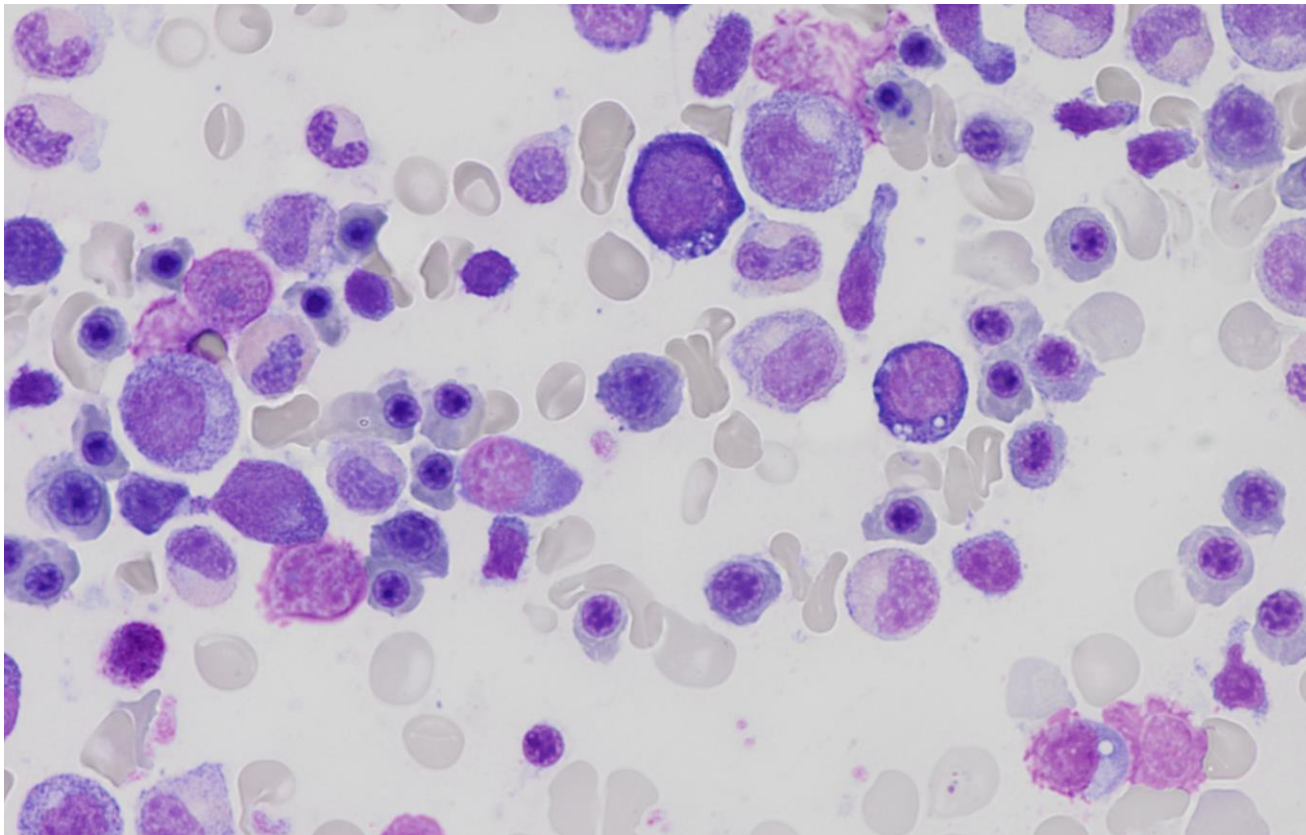
Vacuolisatie in de erythropoiese



- Hier in onrijpe erythropoiese
- Vacuolisatie wordt ook wel gezien in rijpere erythropoiese
- Bij verminderde (ineffectieve) hemoglobinisatie (ijzergebrek, anemie van chronische ziekte), vooral in de rijpe



- Aan welke ziekte denk je bij gevacuoliseerde erythropoiese?



- Aan welke ziekte denk je bij gevacuoliseerde erythropoiese?
- Vexas



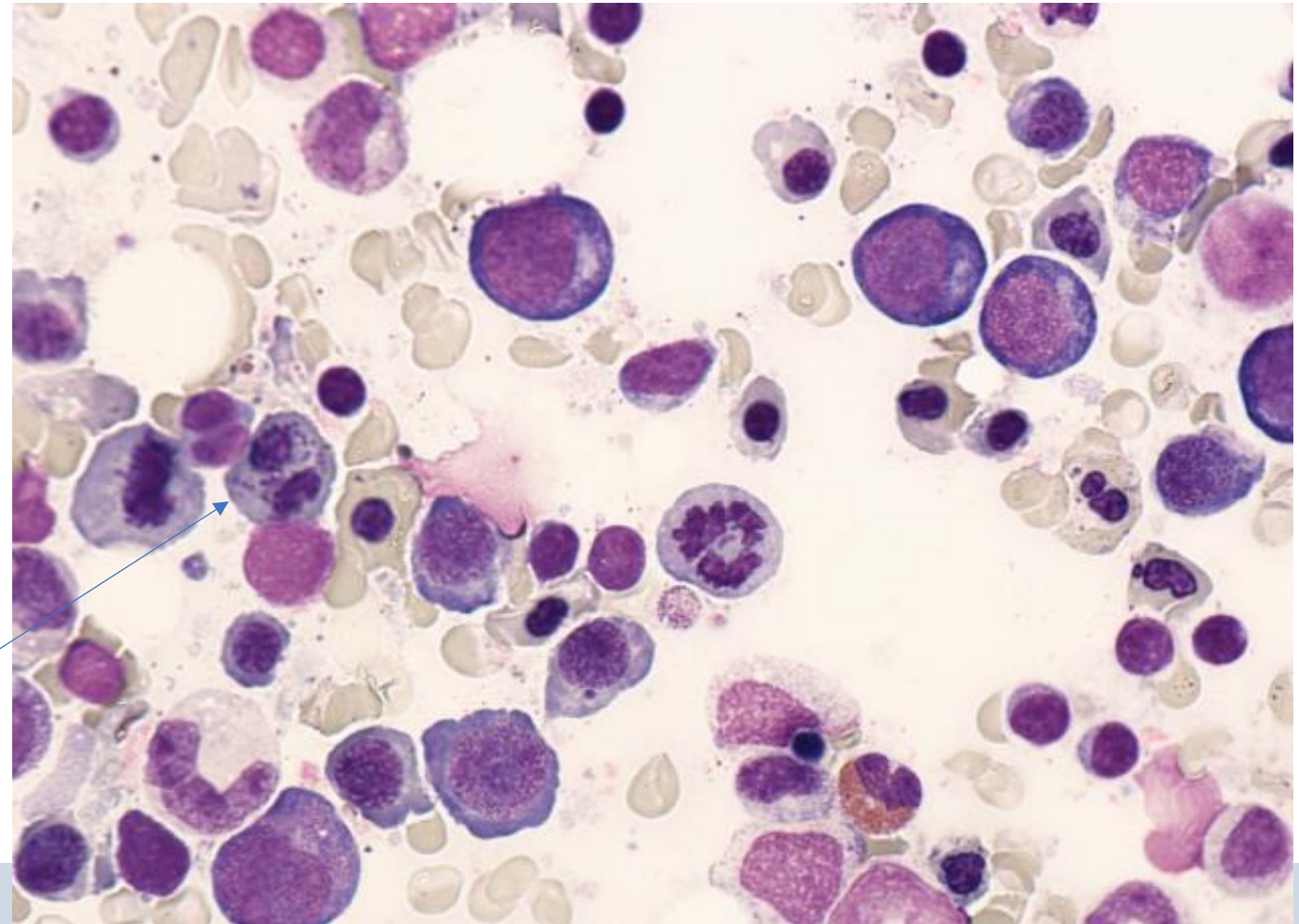
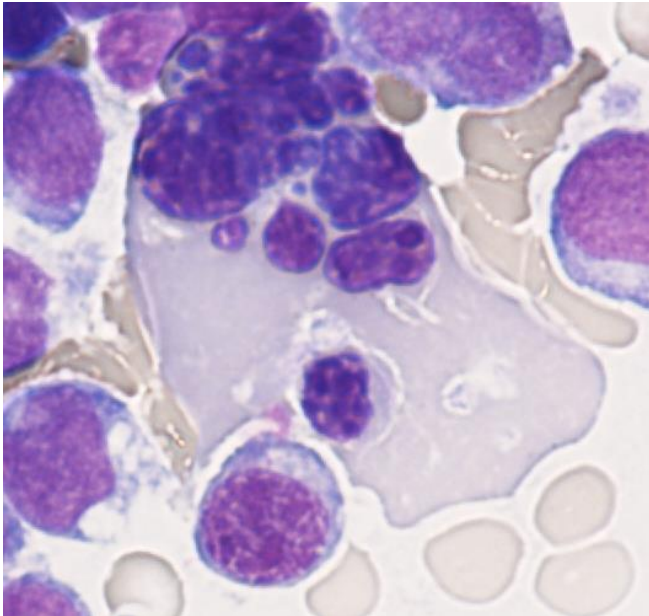
Vexas

Clonale hemaopoiese: VEXAS

- Wel/ niet tot MDS rekenen
- Vacuolen, E1 enzym, X-linked, auto inflammatoir, somatisch(e mutatie)
- Autoinflammatoir beeld met anemie clonale hematopoiese en vacuolen in myeloide en erythroide precursors
- Klinisch: oudere mannen, presenteert zich met koortspieken, cytopenie, inflammatoire huidafwijkingen, perichondritis
- Mutatie in methionine41 UBA1 gen (E1 enzym)



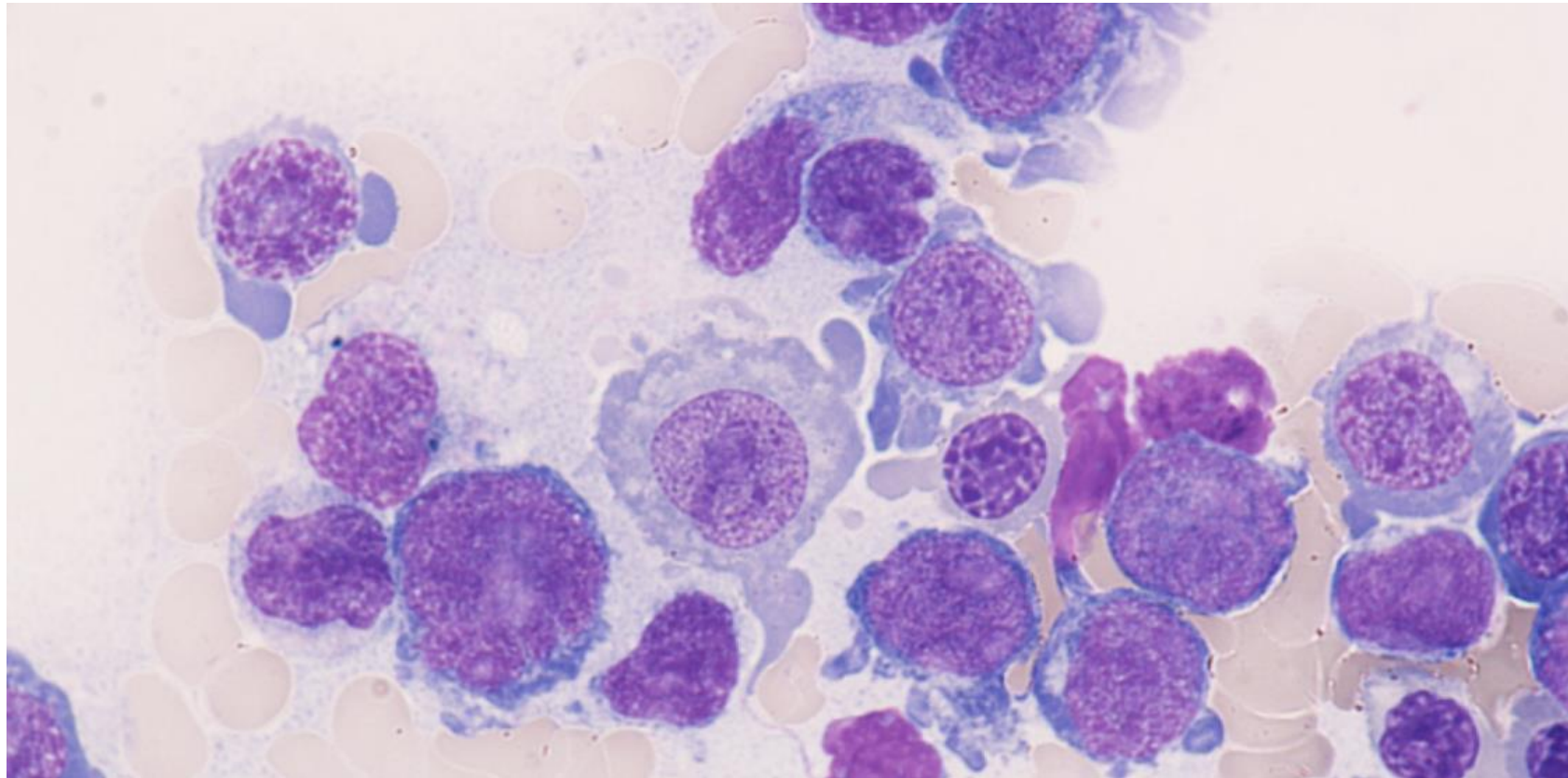
Veel dysplasie in 1 cel vs veel dysplastische cellen in 1 beeld



kernfragmentatie

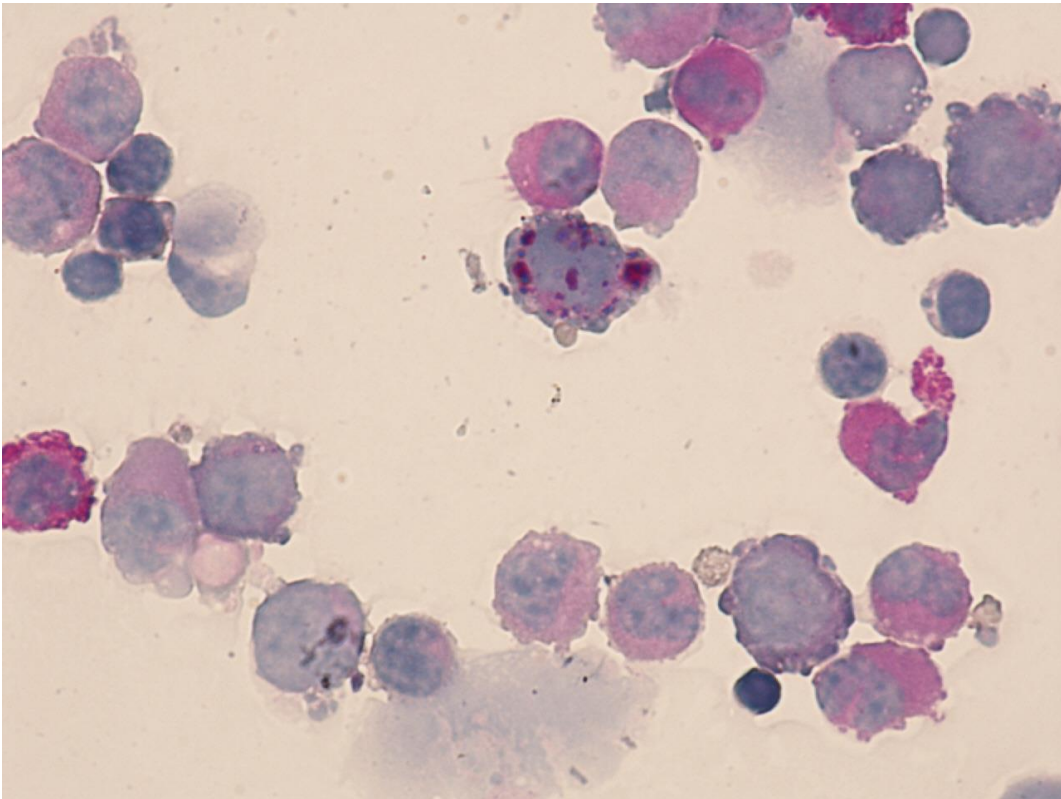


Sterk afwijkende erythropoïese





Voor de echte morfoloog



- Voorbeeld: PAS kleuring
- PAS kleurt glycogeen aan
- Maligne erythropoiese bevat roze dots



Vraag 2

Op welke cellen wordt dysplasie in de granulopoiese gekwantificeerd?

1. Staven en segmenten
2. Alle stadia rijper dan een blast
3. Alle stadia rijper dan de promyelocyt
4. Blasten, staven en segmenten



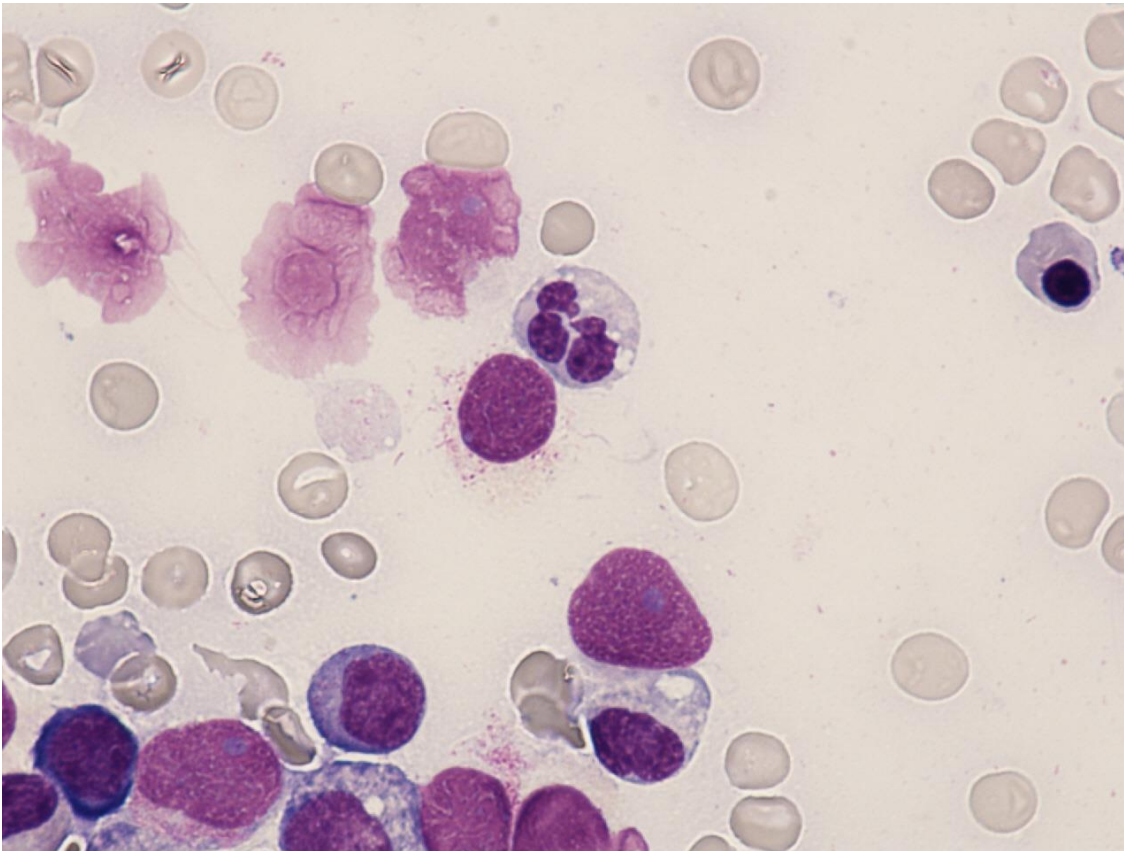
Vraag 2

Op welke cellen wordt dysplasie in de granulopoiese gekwantificeerd?

1. **Staven en segmenten**
2. Alle stadia rijper dan een blast
3. Alle stadia rijper dan de promyelocyt
4. Blasten, staven en segmenten



Dysplasie kwantificeren:



500 cellen, helft rood en helft wit en 30 megakaryo's

- Korreling: segmenten en staven
- Segmentatie: segmenten en staven
- Reusvormen,
- Auerse staven: ook in de jongere cellen

- Mag ook in bloed
- Blasten: beenmerg en bloed



Granulopoïese

Kern:

Segmentatiestoornissen: hyposegmentatie of juist zeer sterk gehypersegmenteerd met uitsteeksels, geklonterd chromatine

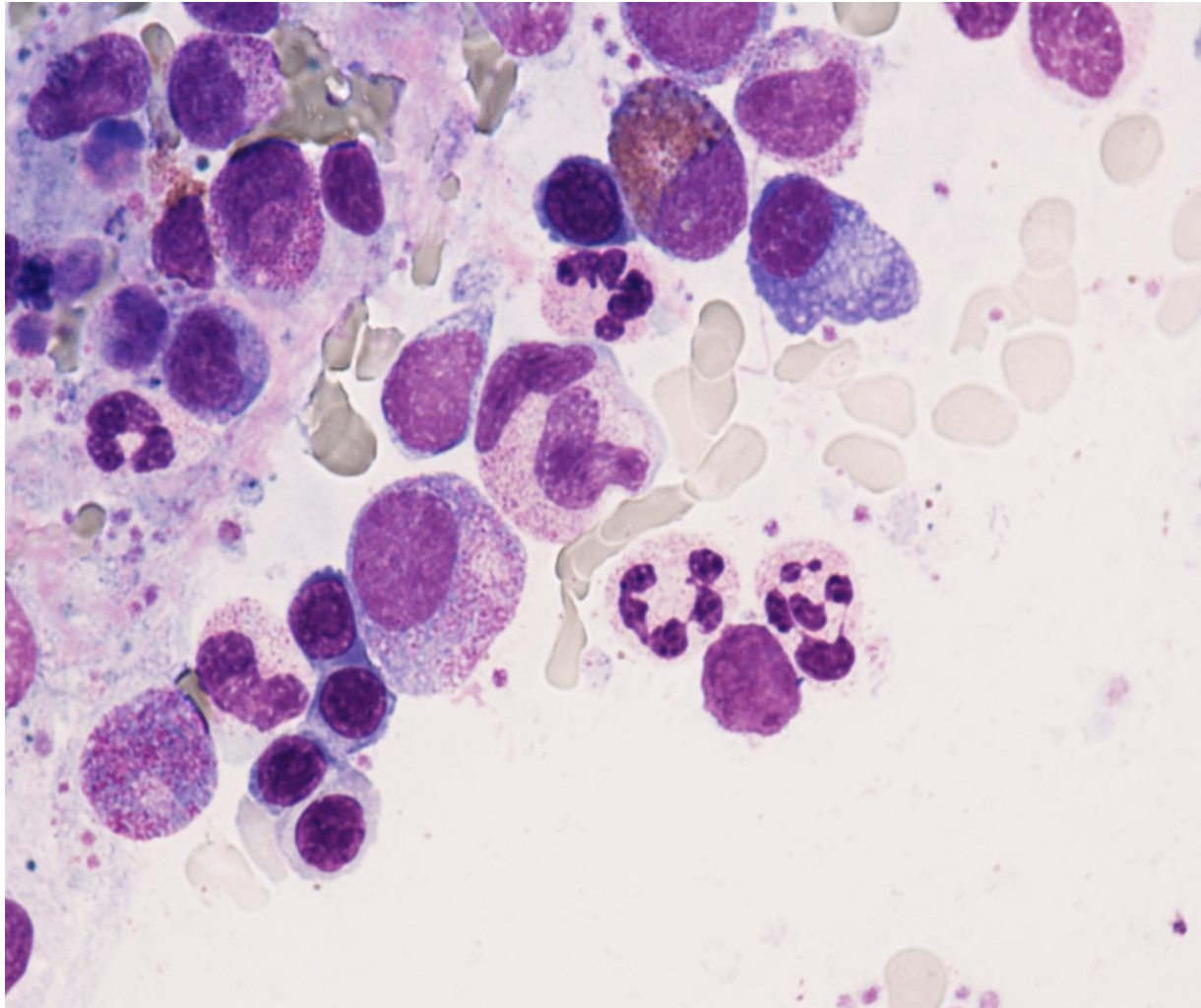
Cytoplasma:

Hypogranulatie, agranulair, blauwe kleur

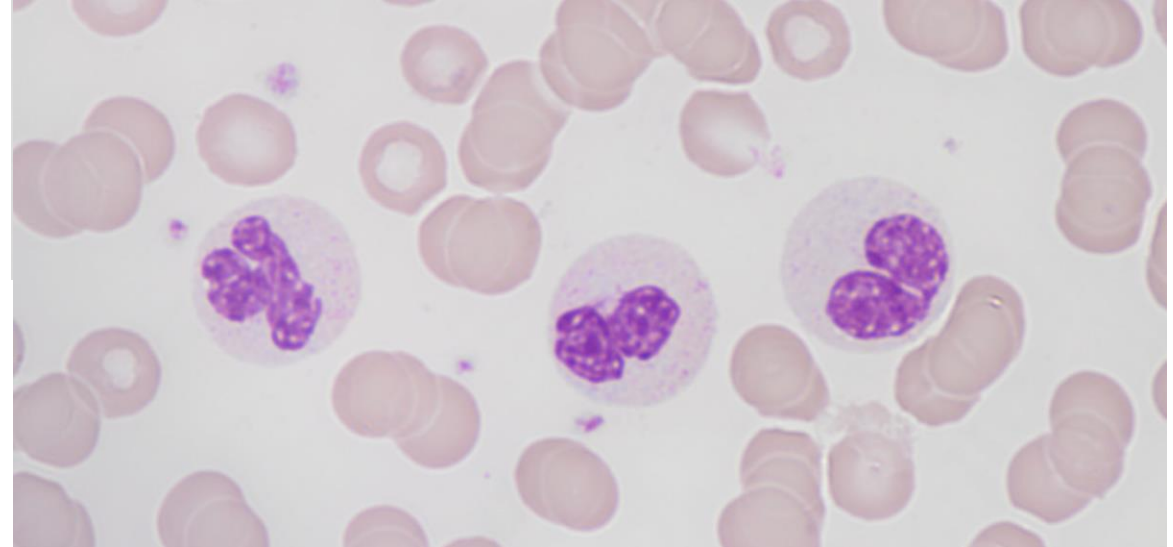
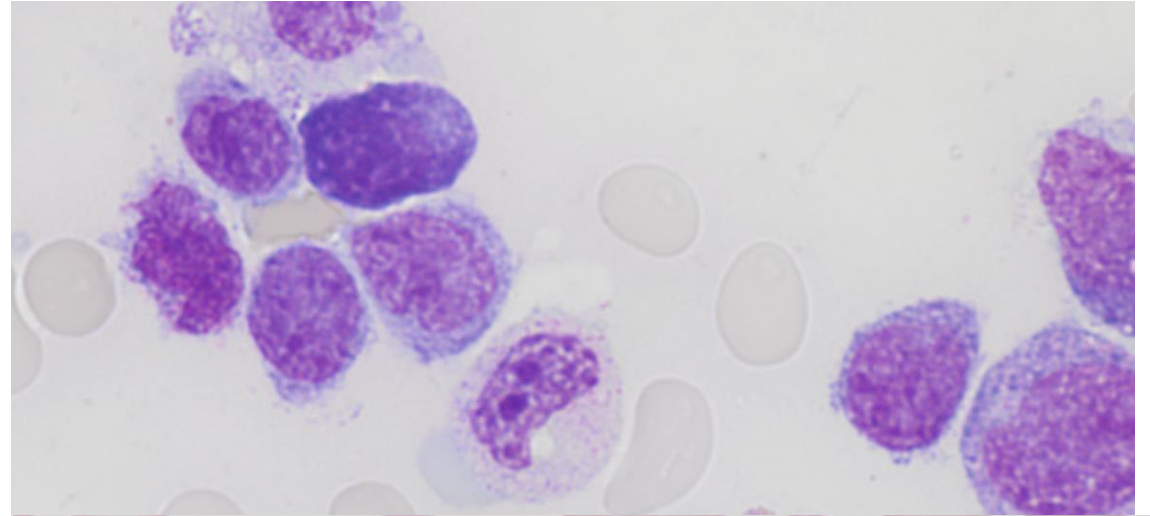
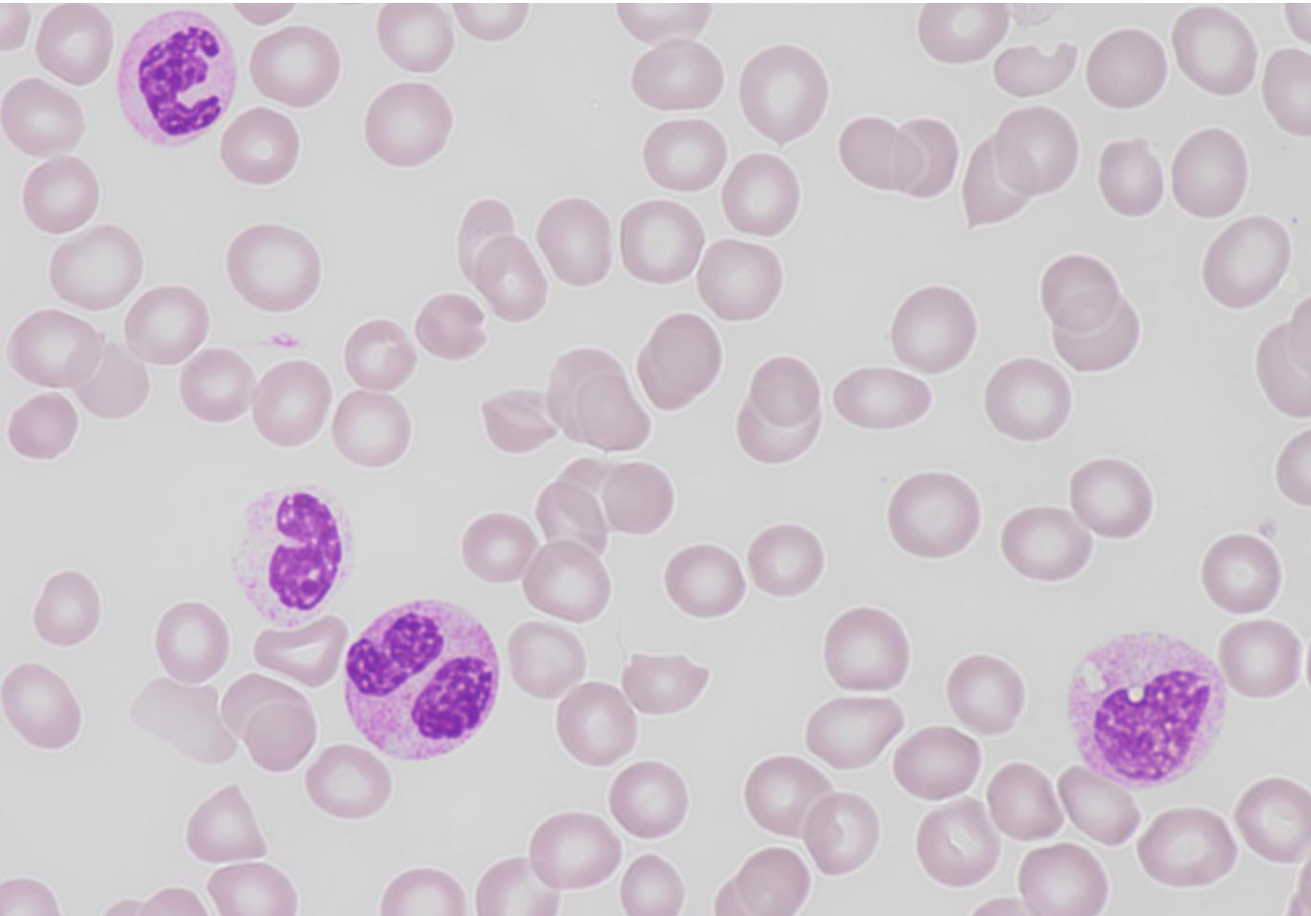
Auerse staven en dots

Grootte: reusvormen en zeer kleine



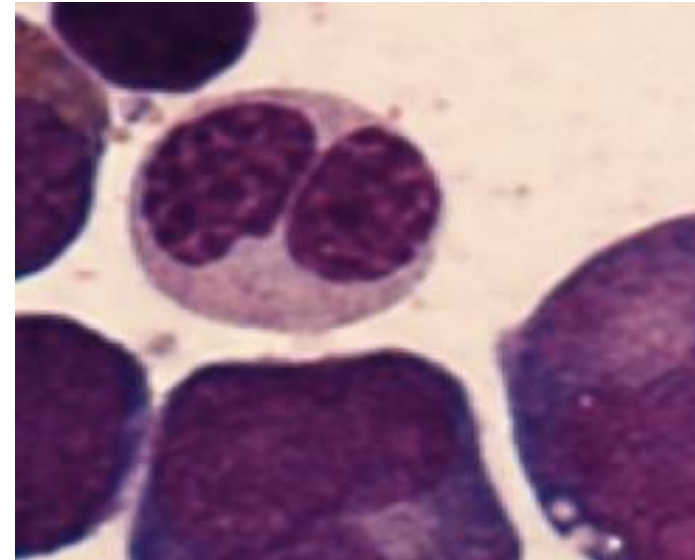
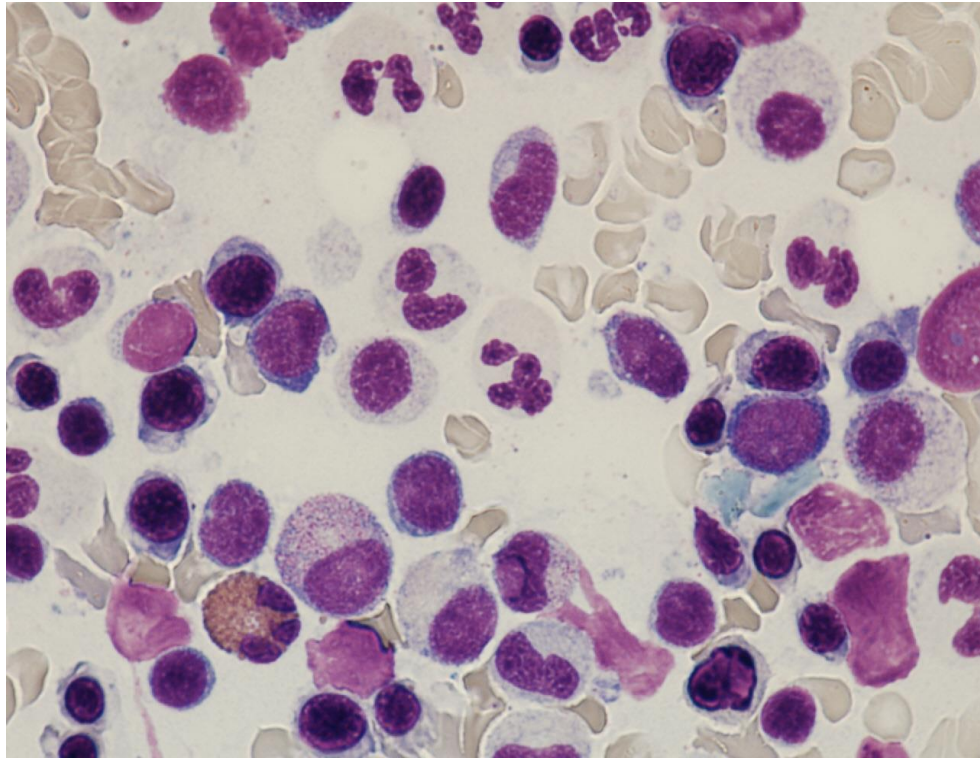


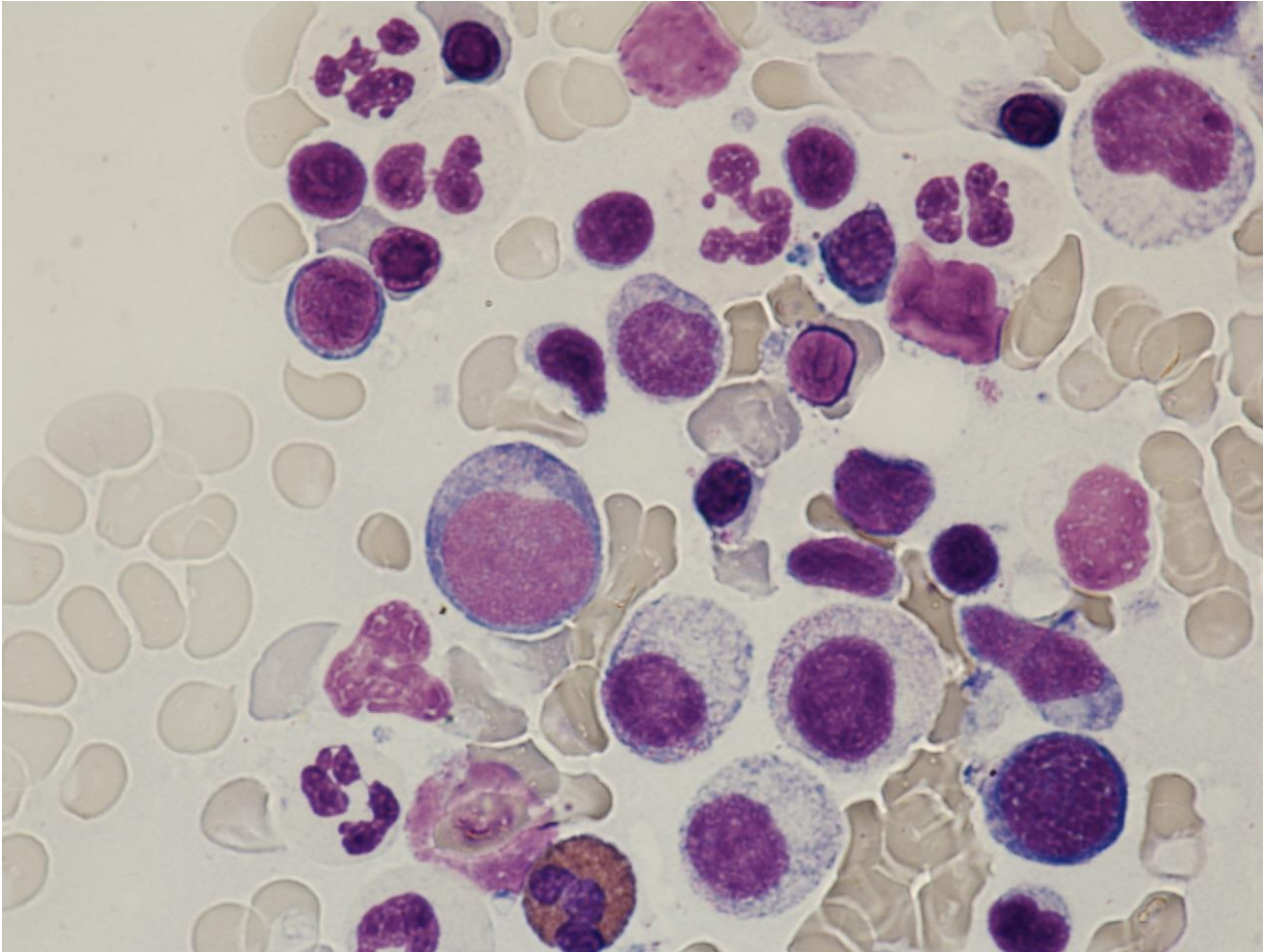
- Hypersegmentatie
- Hyposegmentatie
 - Pseudo Pelger





Let op chromatine clumping: vaak in pseudo Pelgers



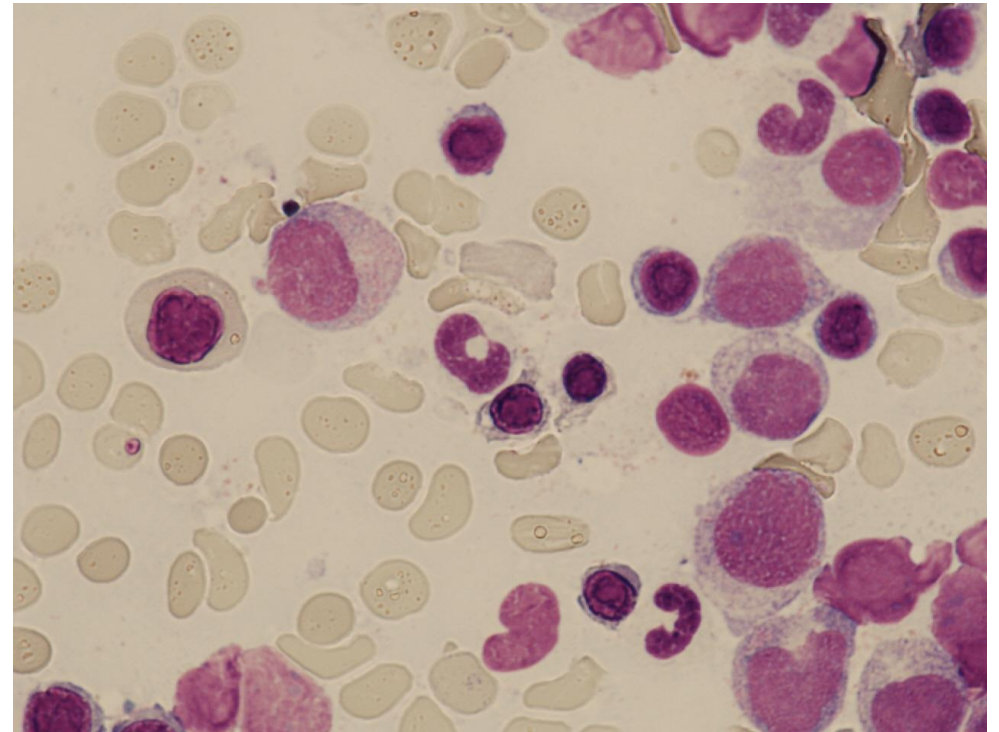
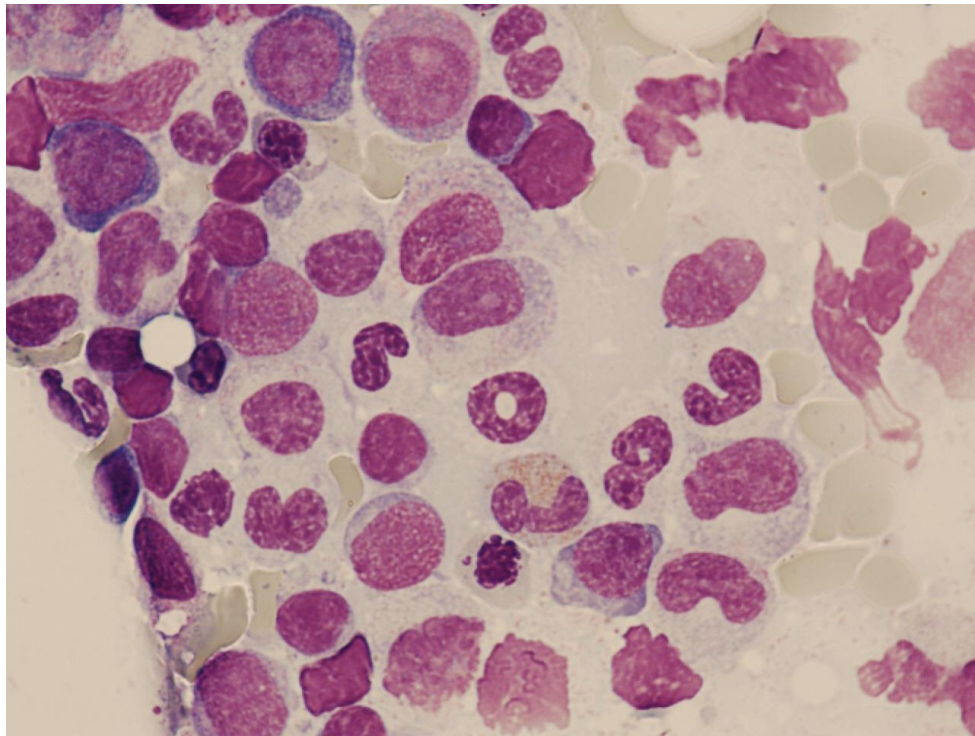


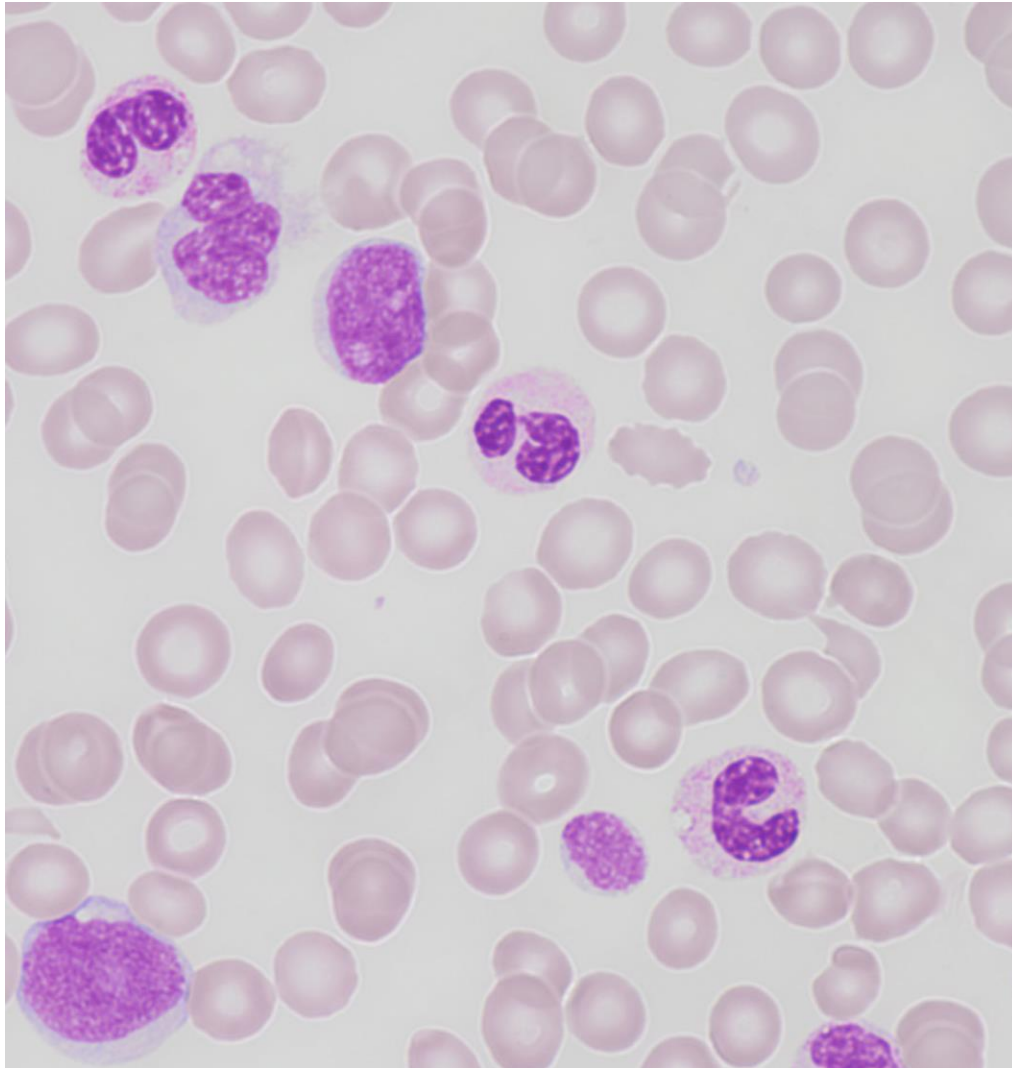
Korreling en ontkorreling

- Granulatie afwijkingen: let op de kleuring vooral bij zeer celrijke preparaten
- Kleur van het cytoplasma
- Structuur van het cytoplasma: wordt vaak glanzend

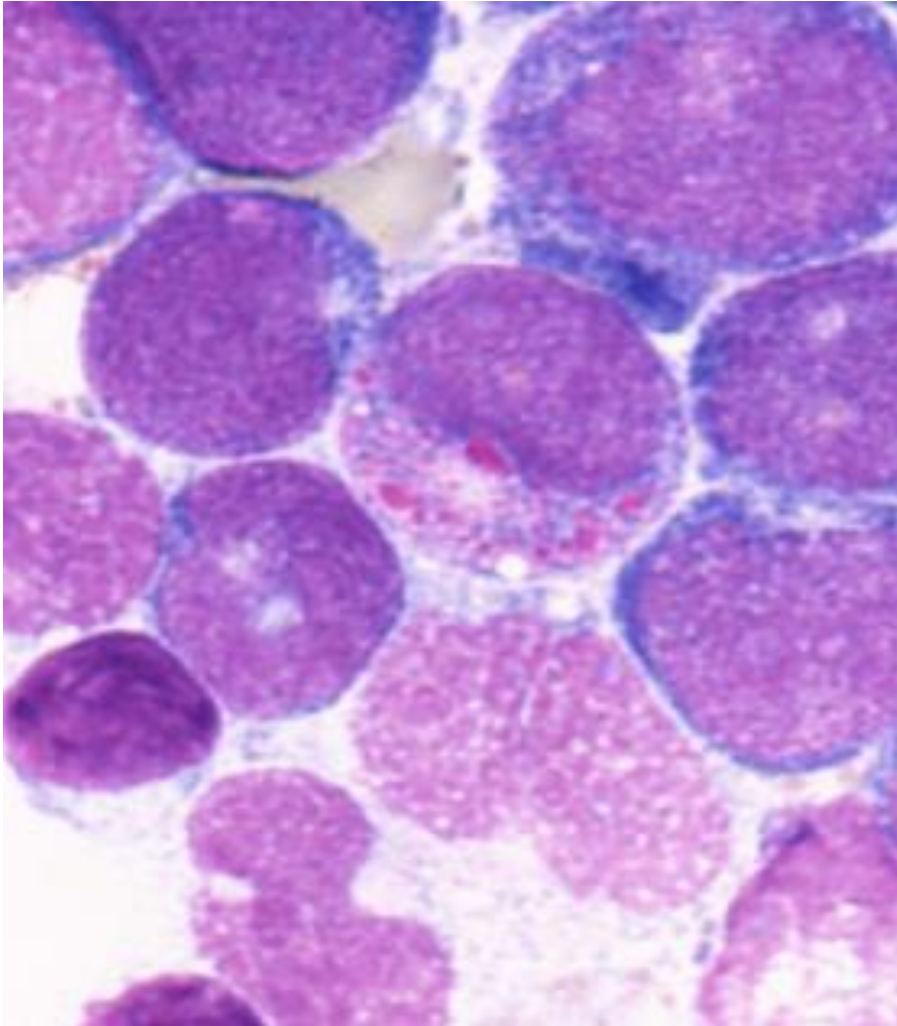


Agranulair





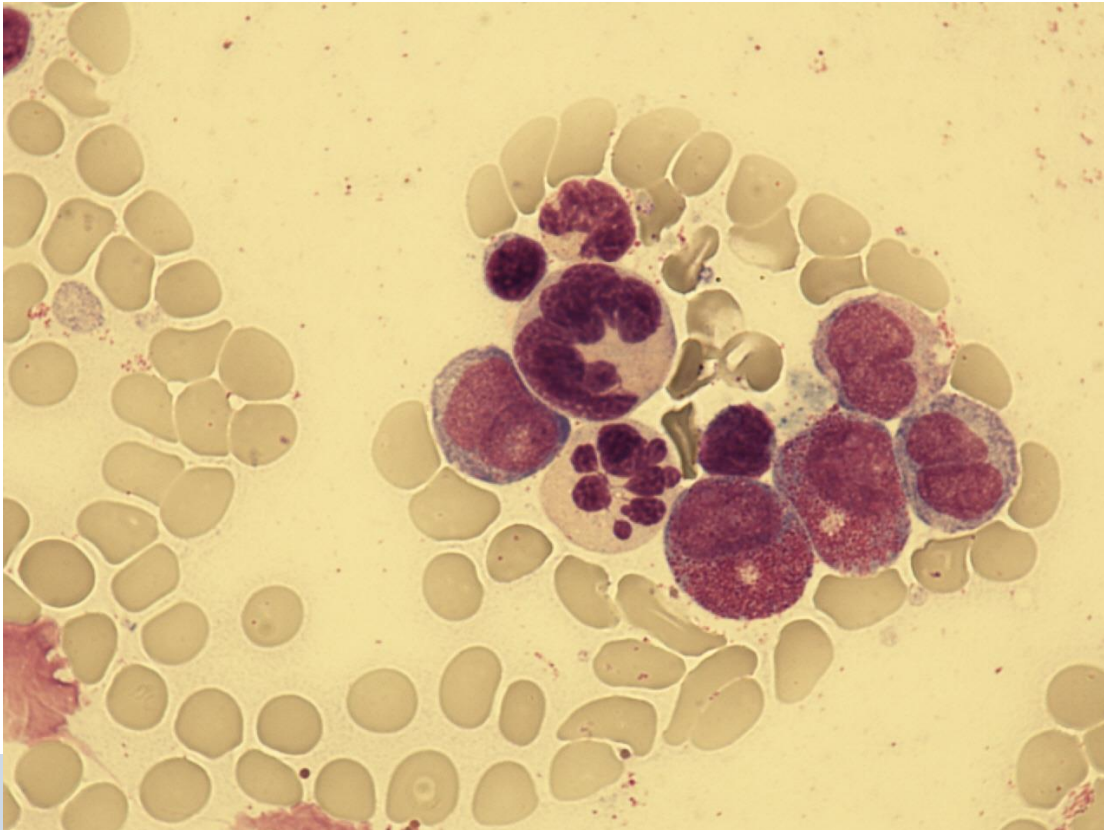
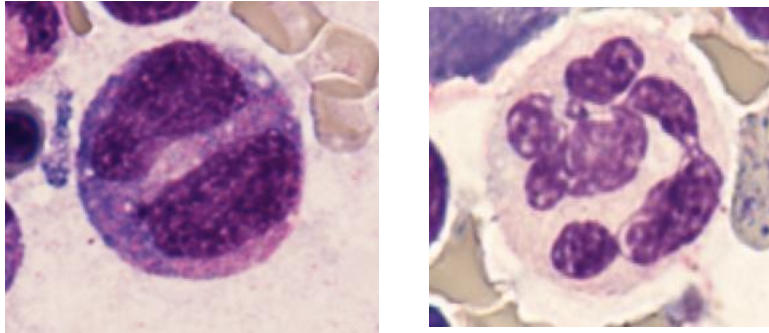
- Afwijkende korreling,
juist te rood: kleuring!
- Duidelijke segmentatieafwijking



Auerse dots of

pseudo Chediak
Higashi granula

Welke translocatie?

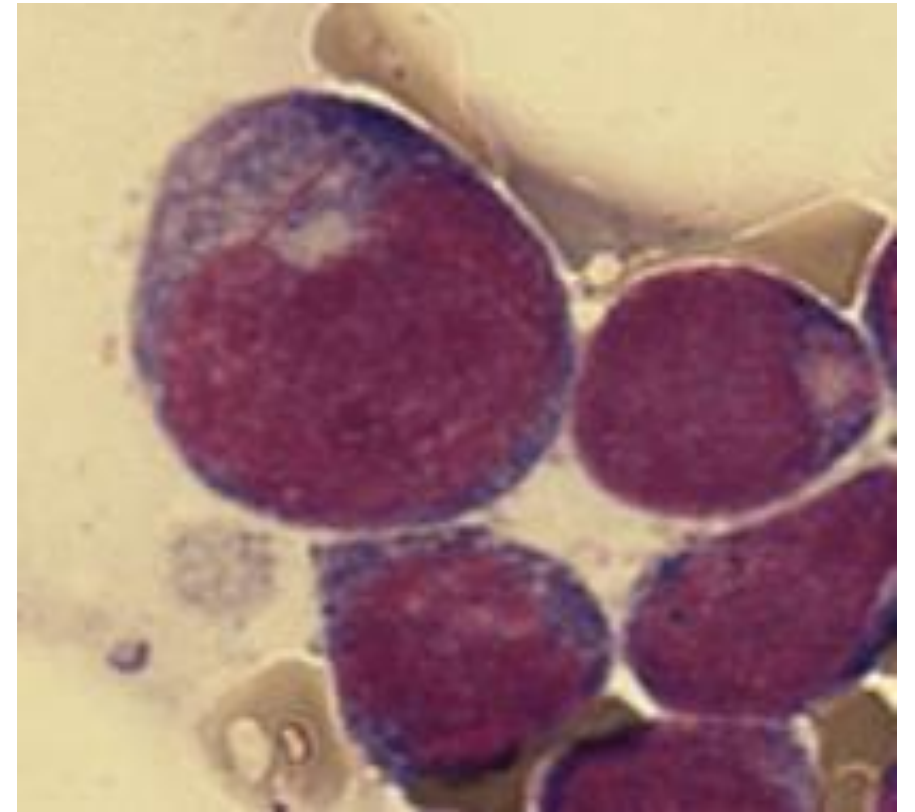
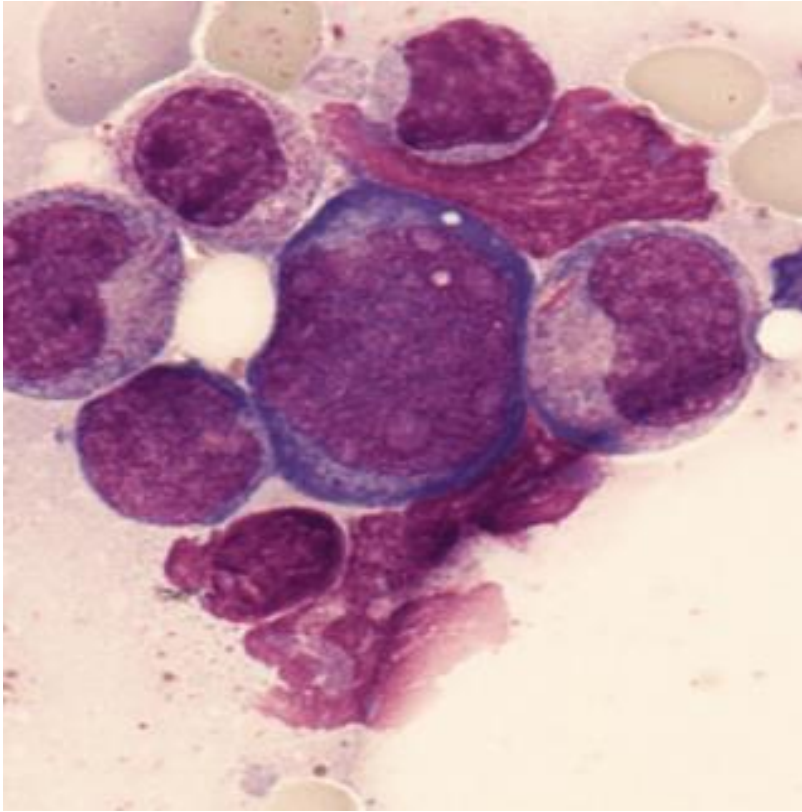


- **Macropolycyt**: grote neutrofiel (2x), hypersegmentatie
- Pseudo Pelgers: de gespiegelde dubbelkern
- Reusvormen
- Nuclear projections



De Auerse staven, wat is het klinisch belang

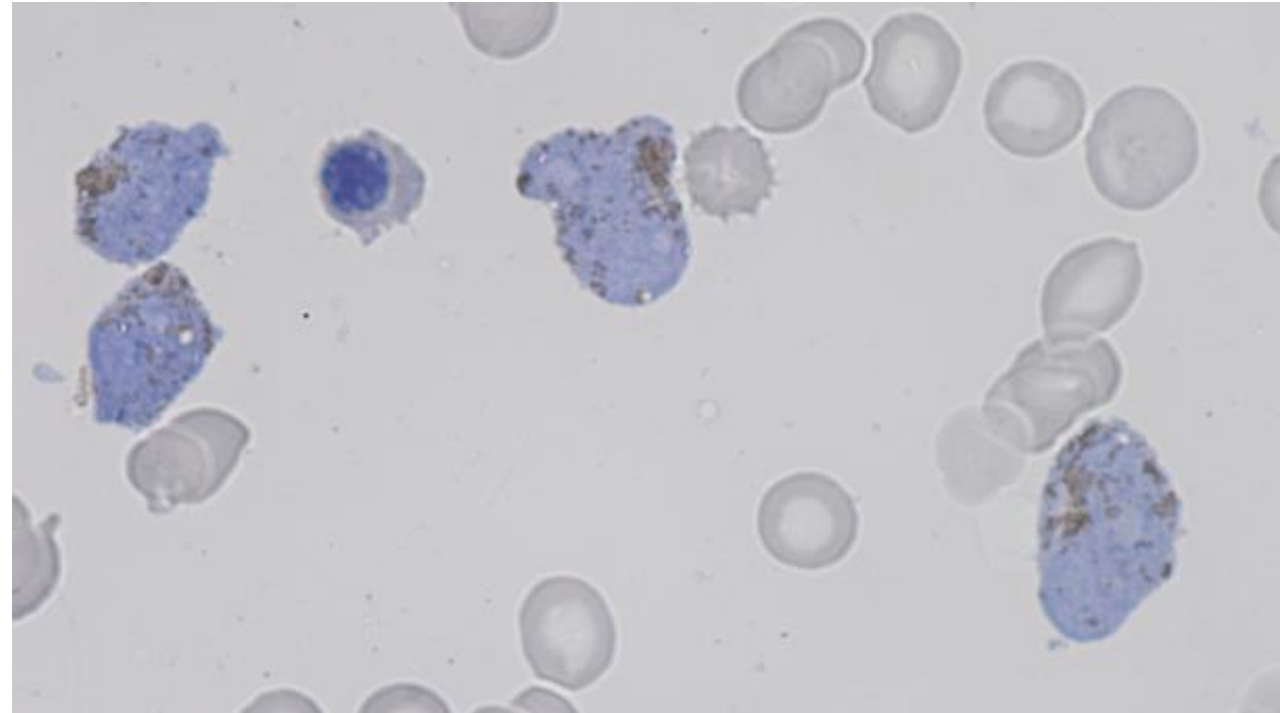
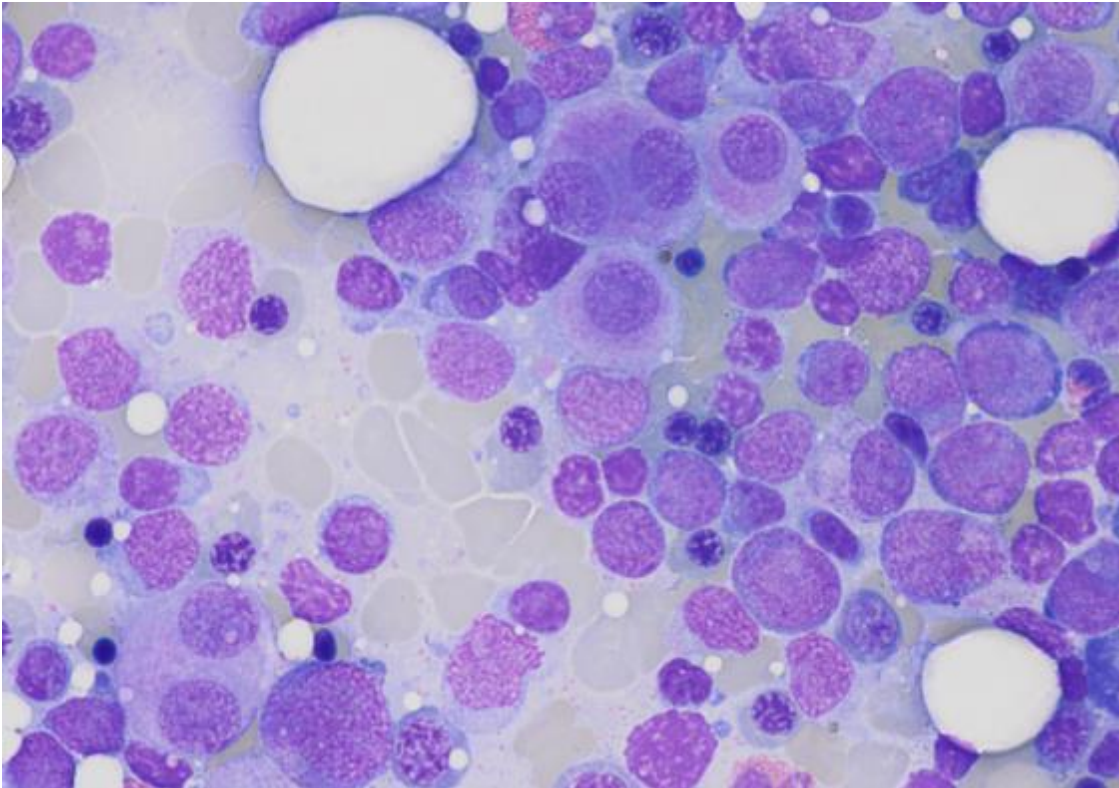
- Auerse staven herkennen is van belang voor prognose en classificatie en daarmee behandeling
- Bij MDS: beenmerg vaak hypercellulair, kleuring vaak flets, Auerse staven vaak moeilijk te herkennen
- Dan: cytochemie inzetten, AML



Auerse staven zoeken, ook in de rijpe cellen

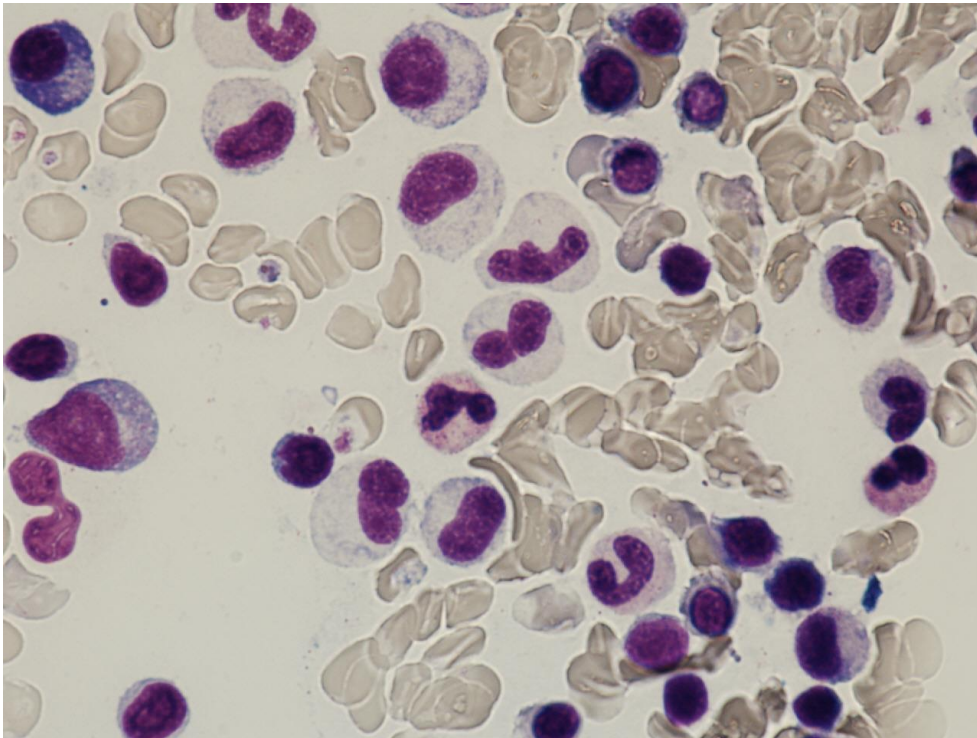


Soms is cytochemie nodig: Sudan Black





Tot slot



- dysplasie: vaak erg celrijke preparaten. Kleuring is niet altijd optimaal. Tien procent dysplasie wordt snel gehaald
- Scoor alleen uitgesproken afwijkingen en beoordeel bloed
- Zet desnoods een kleuring in



Vraag 3

Er is lang gezocht naar specifieke morfologische afwijkingen met 100% zekerheid passen bij de diagnose MDS. De micromegakaryocyt is zo'n cel. Wat is **niet** waar over de micromegakaryocyt? De micromegakaryocyt:

1. Is altijd dubbelkering
2. Kan reactief zijn
3. Is sterk verdacht voor MDS
4. Is maximaal zo groot als een promyelocyt



Vraag 3

Er is lang gezocht naar specifieke morfologische afwijkingen met 100% zekerheid passen bij de diagnose MDS. De micromegakaryocyt is zo'n cel. Wat is **niet** waar over de micromegakaryocyt? De micromegakaryocyt:

1. **Is altijd dubbelkering**
2. Kan reactief zijn
3. Is sterk verdacht voor MDS
4. Is maximaal zo groot als een promyelocyt

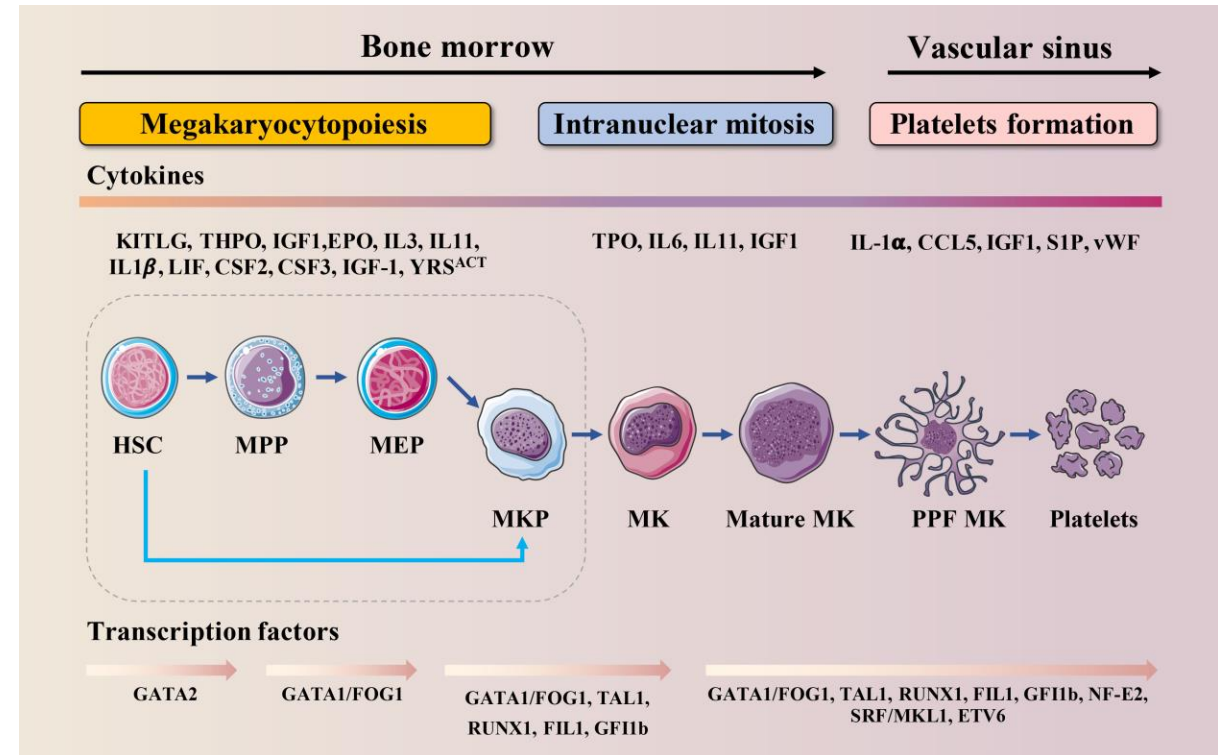


Megakaryopoïese

Megakaryocyten:
beoordelen bij overzichtsvergroting

Abnormaal klein: vallen niet op

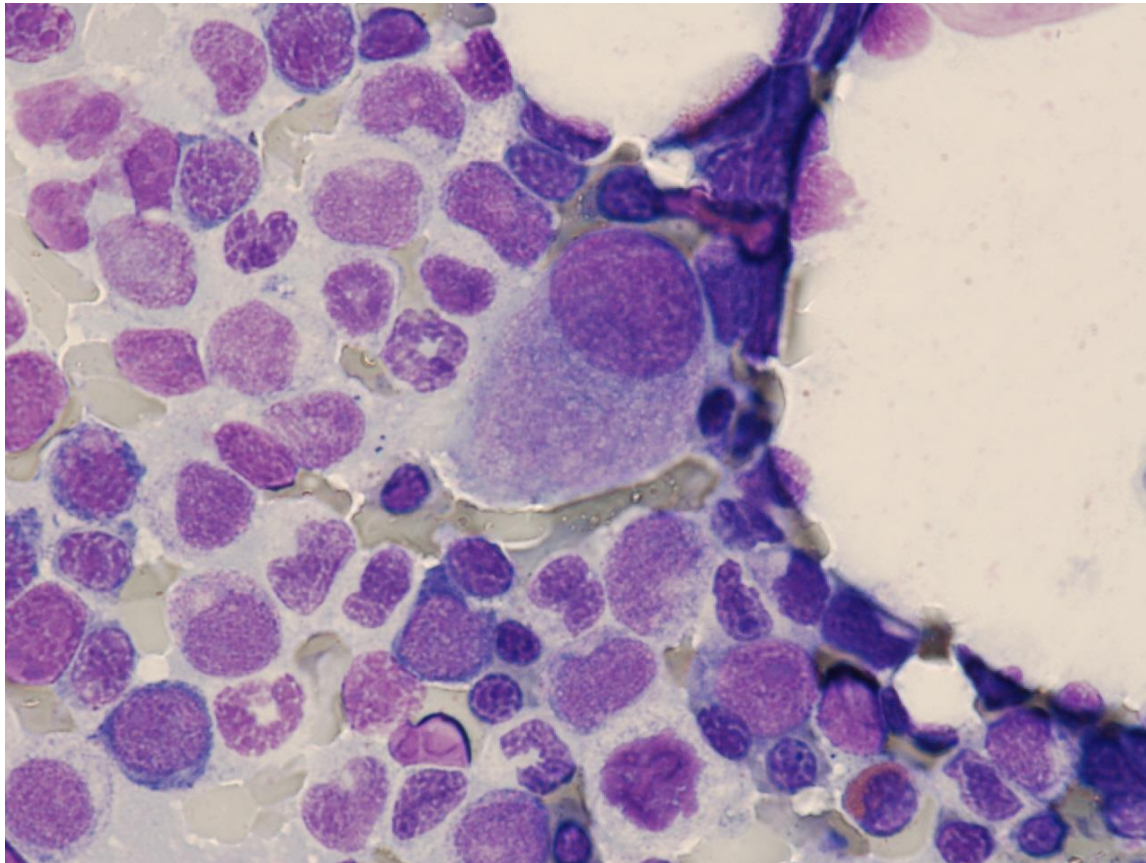
Let op: structuur cytoplasma, structuur van
de kern, ronde kernlobben, losliggende kernen





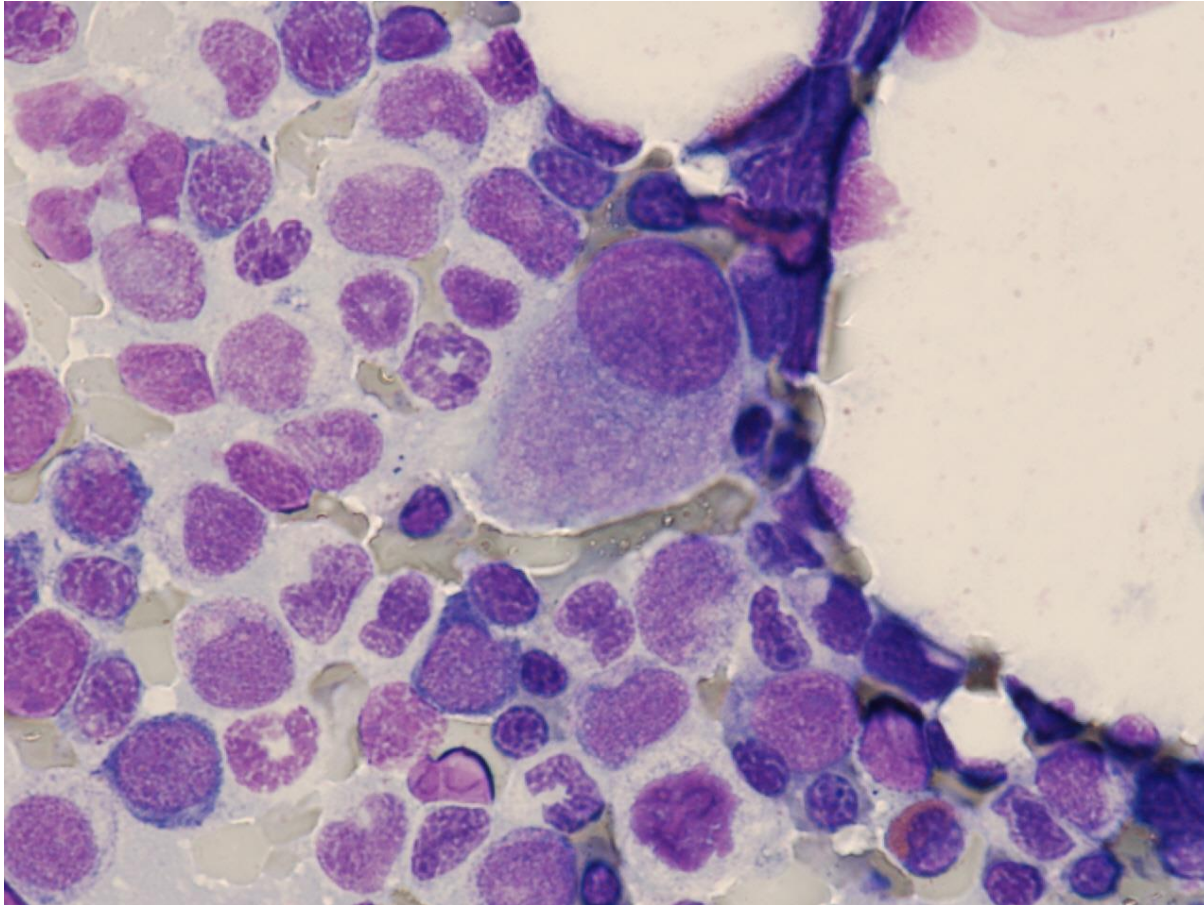
Dysplasie in de megakaryopoiese

- Micromegakaryocyten;
 - meerkernigheid;
 - Hyposegmentatie
 - Soms ontkorreling
-
- Micromegakaryocyt: maximaal zo groot als een promyelocyt

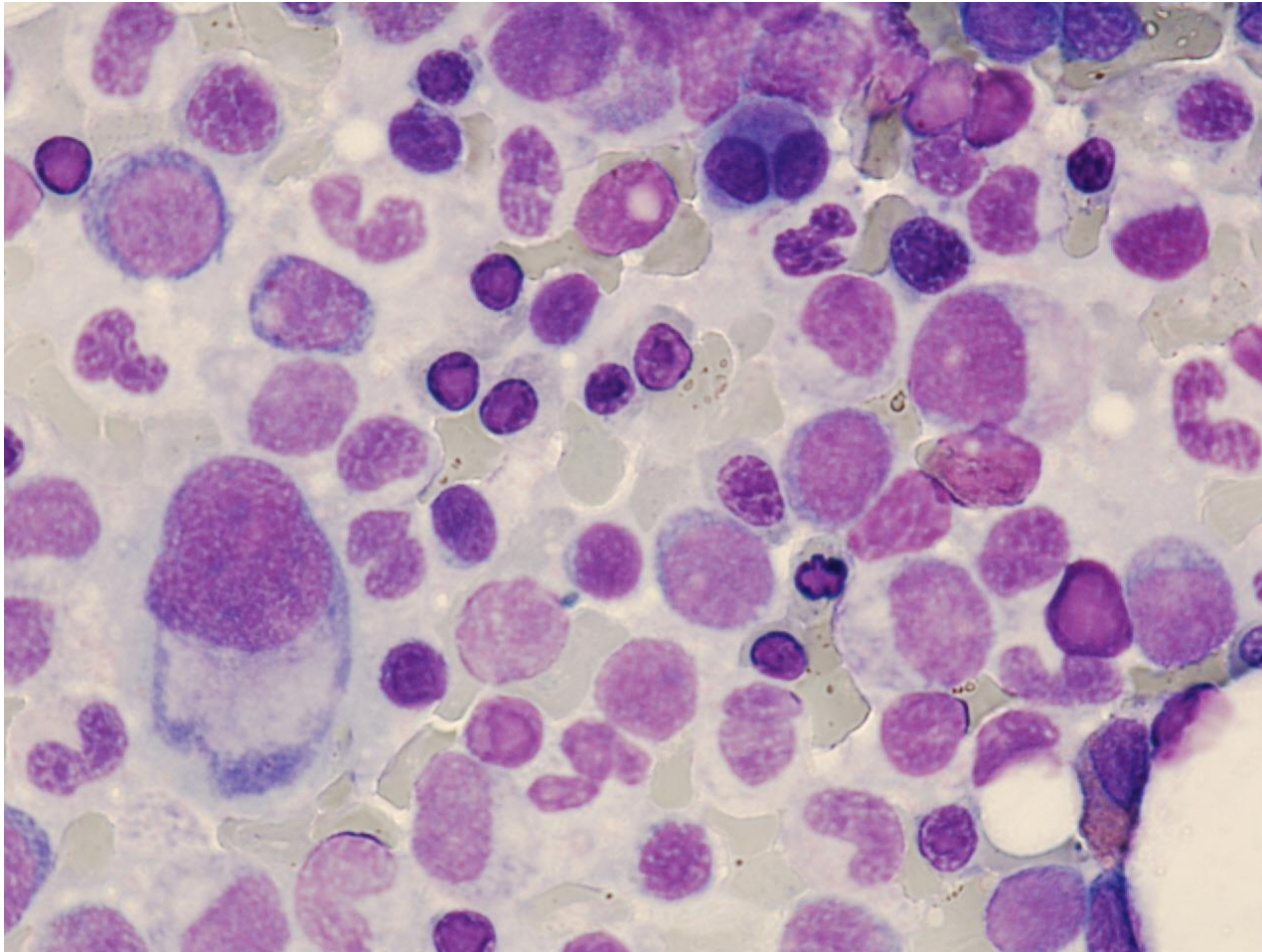


Zoek aan de randjes van de brokjes

- Kleine megakaryoocyt
- Of micromegakaryocyt?

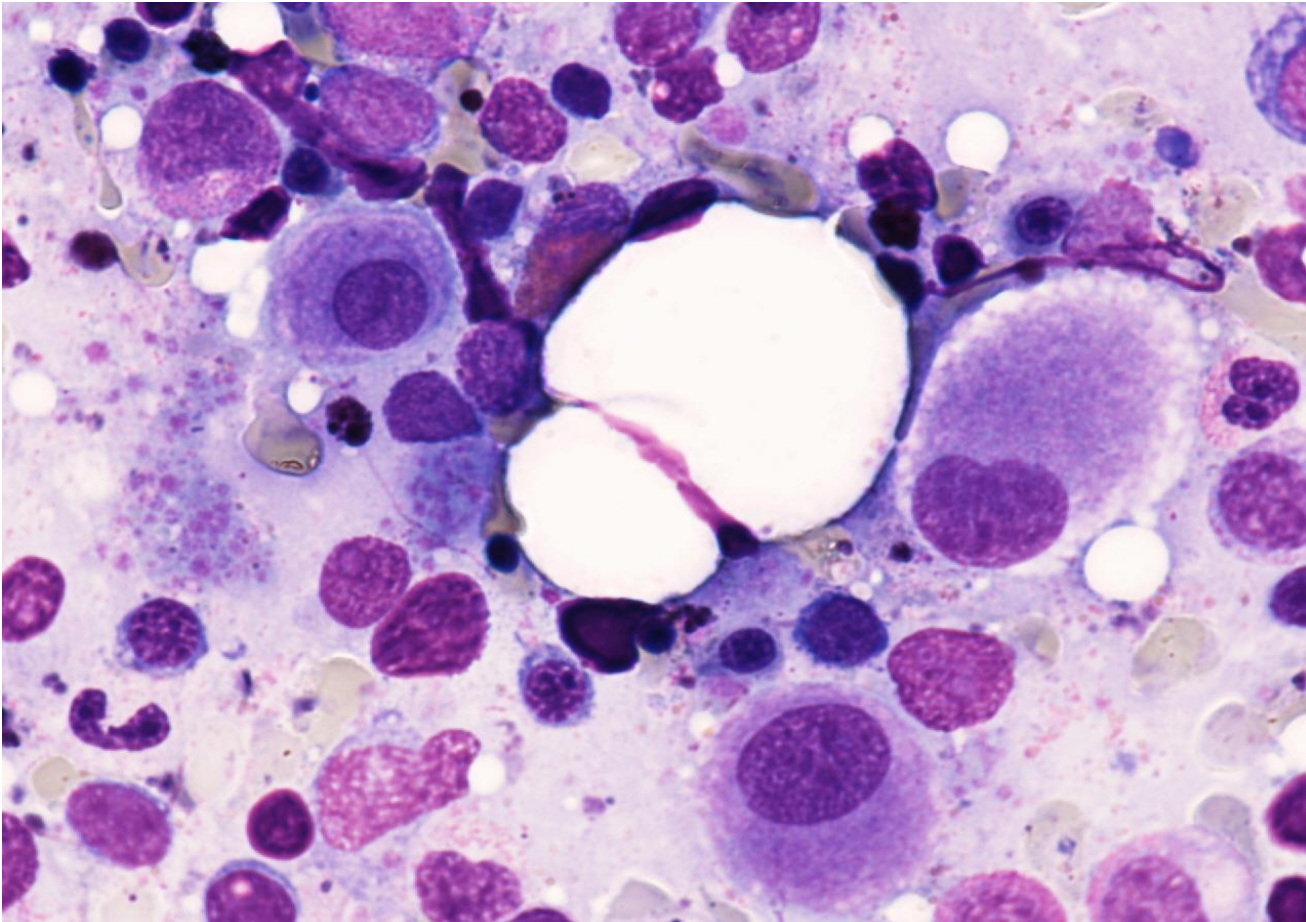


- Kleine megakaryoocyt
- Of micromegakaryocyt?
- Del (5q)



Hier liggen ze samen in 1 beeld:

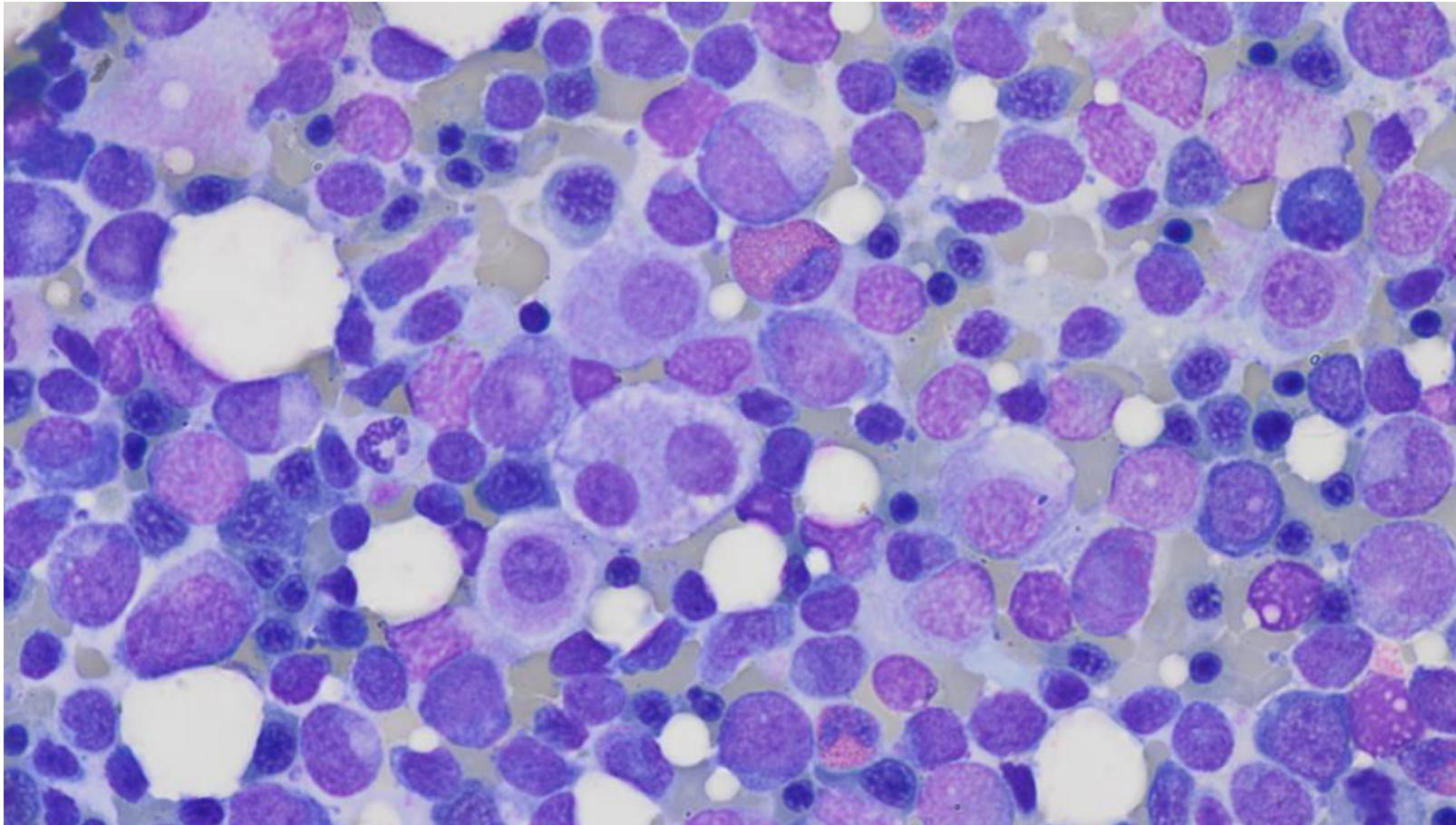
De megakaryocyt die past bij MDS del(5q) en de micromegakaryocyt



Het herkennen van micro-megakaryocyten is essentieel voor het stellen van de diagnose MDS

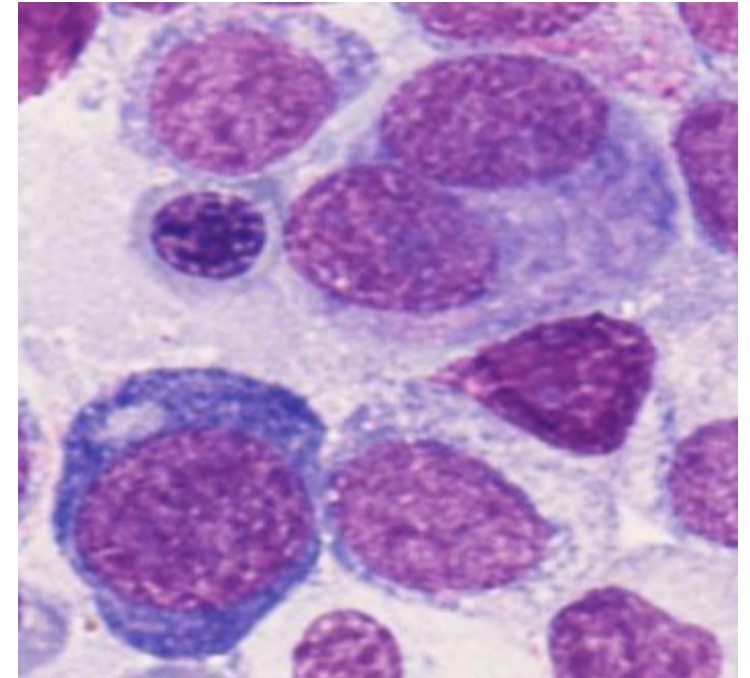
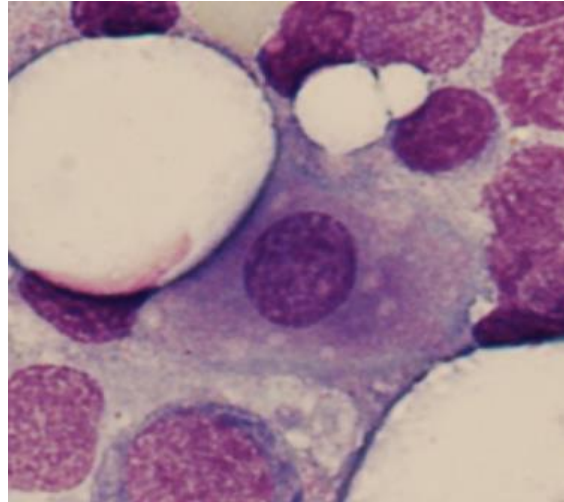
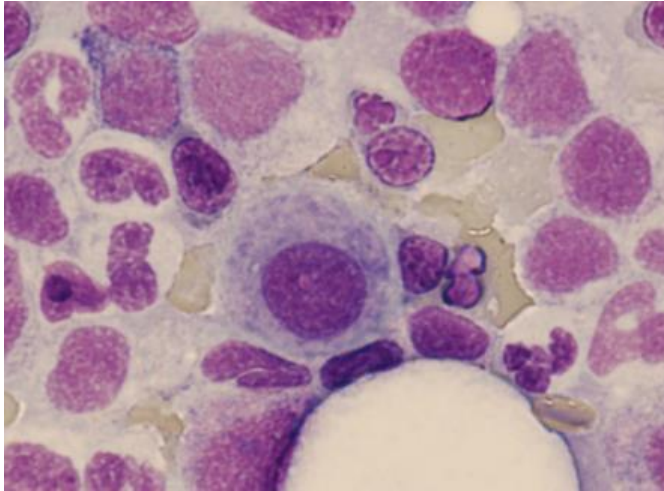
Je vindt ze het gemakkelijkst rond de beenmergbrokjes

Je mist ze vaak in het overzicht



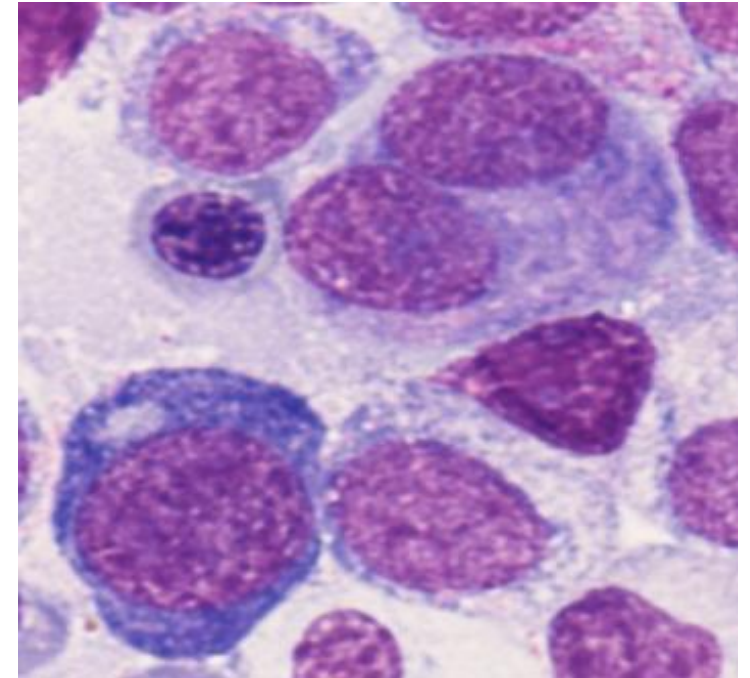
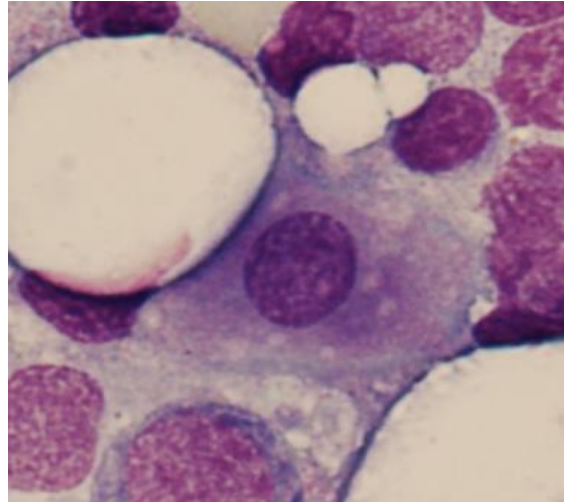
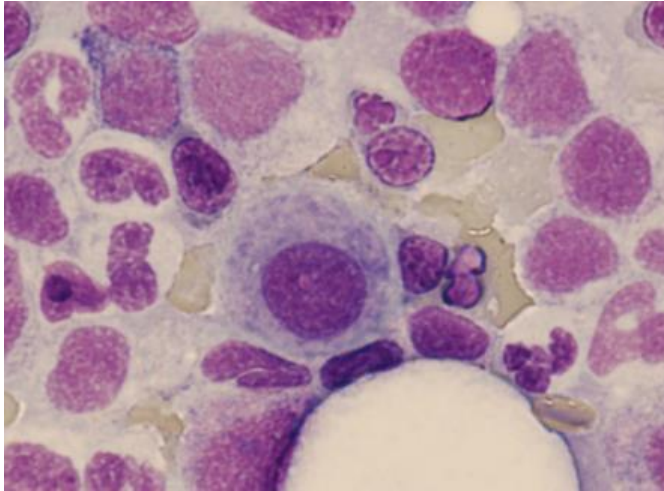
Soms lijken ze
wat op ontkorrelde
granulopoïese

Wen jezelf aan om
de kernen te leren
herkennen



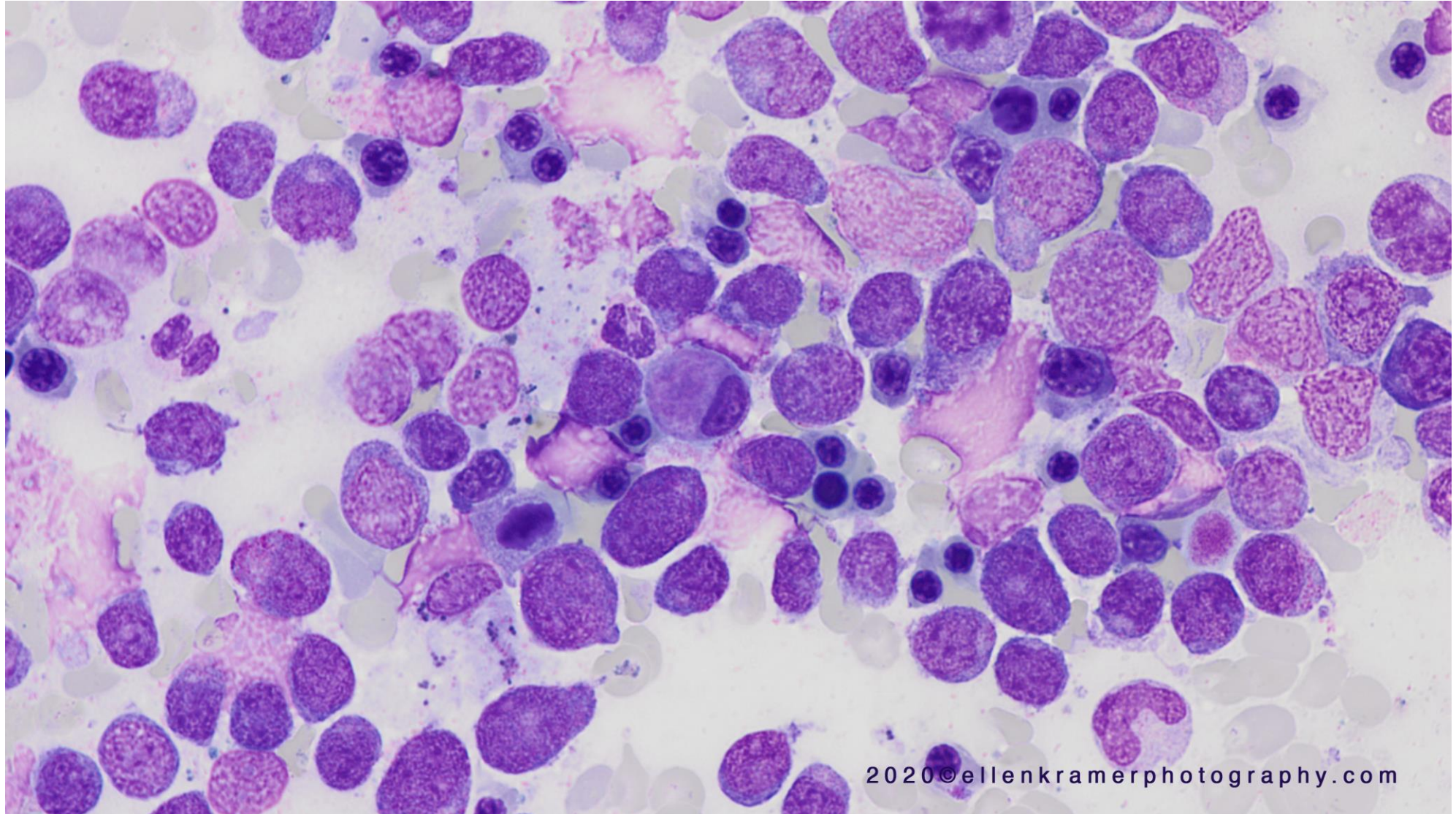
Micro megakaryocyten hebben de neiging overal tussen te gaan liggen.

Je kunt ze zichtbaar maken met een kleuring. Welke?



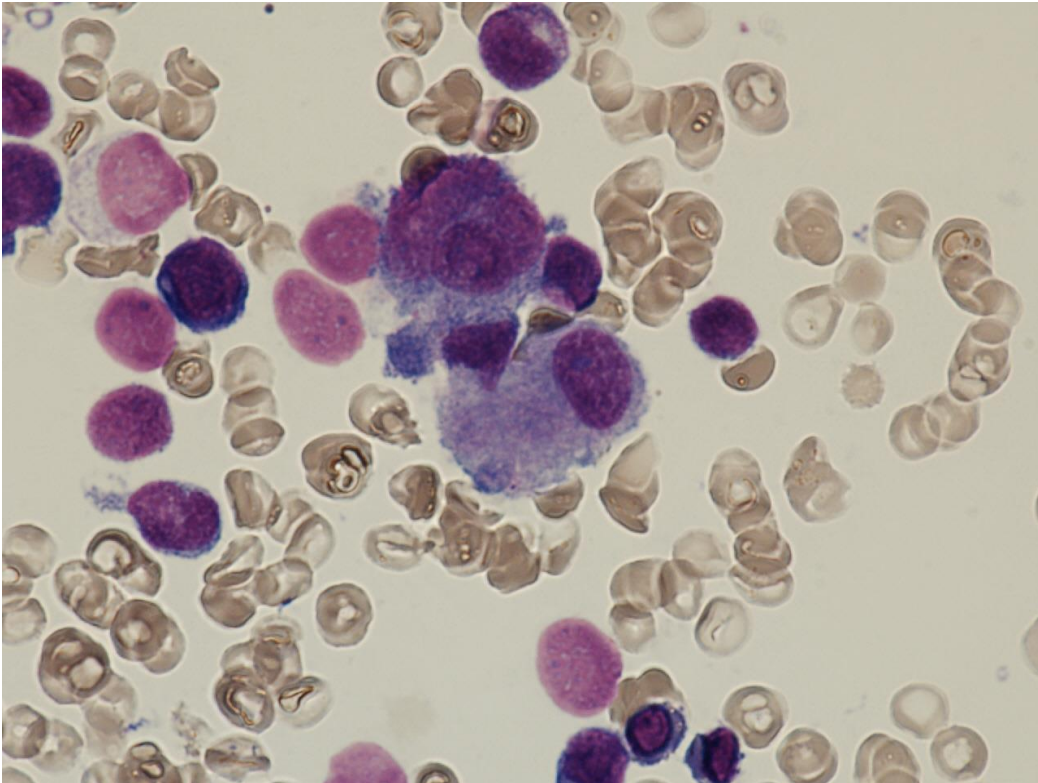
Micro megakaryocyten hebben de neiging overal tussen te gaan liggen.

Je kunt ze zichtbaar maken met een kleuring. Welke? **Esterase**





Micro megakaryocyten vs megakaryoblasten



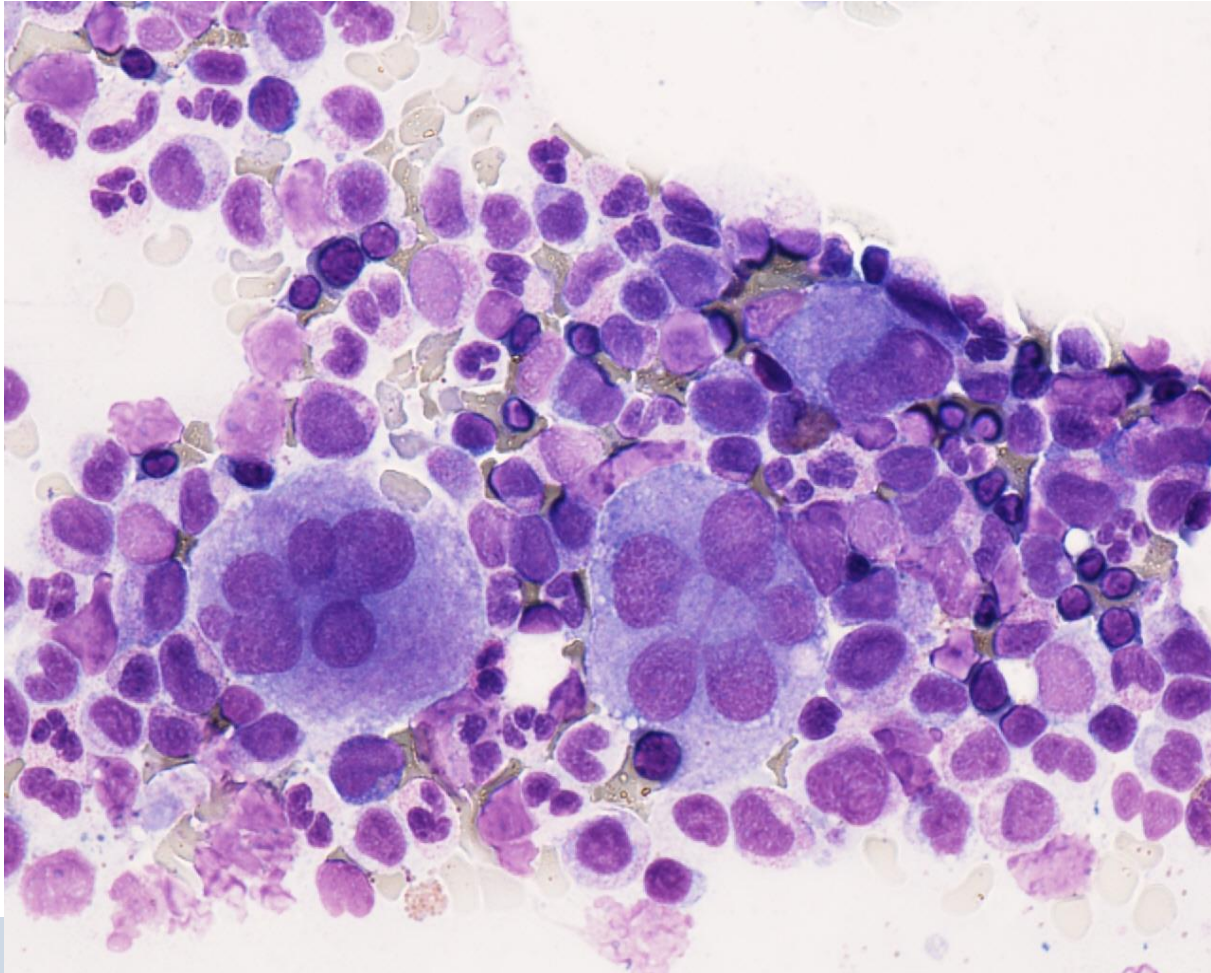
De kern van de blast is wat onrijper
Het cytoplasma van de blast is erg onrijp

Het cytoplasma van de blast heeft “blebs”

Het cytoplasma van de megakarocyt is rijp
en bevat trombocyten



Hoe herken je dysplastische kernlobben

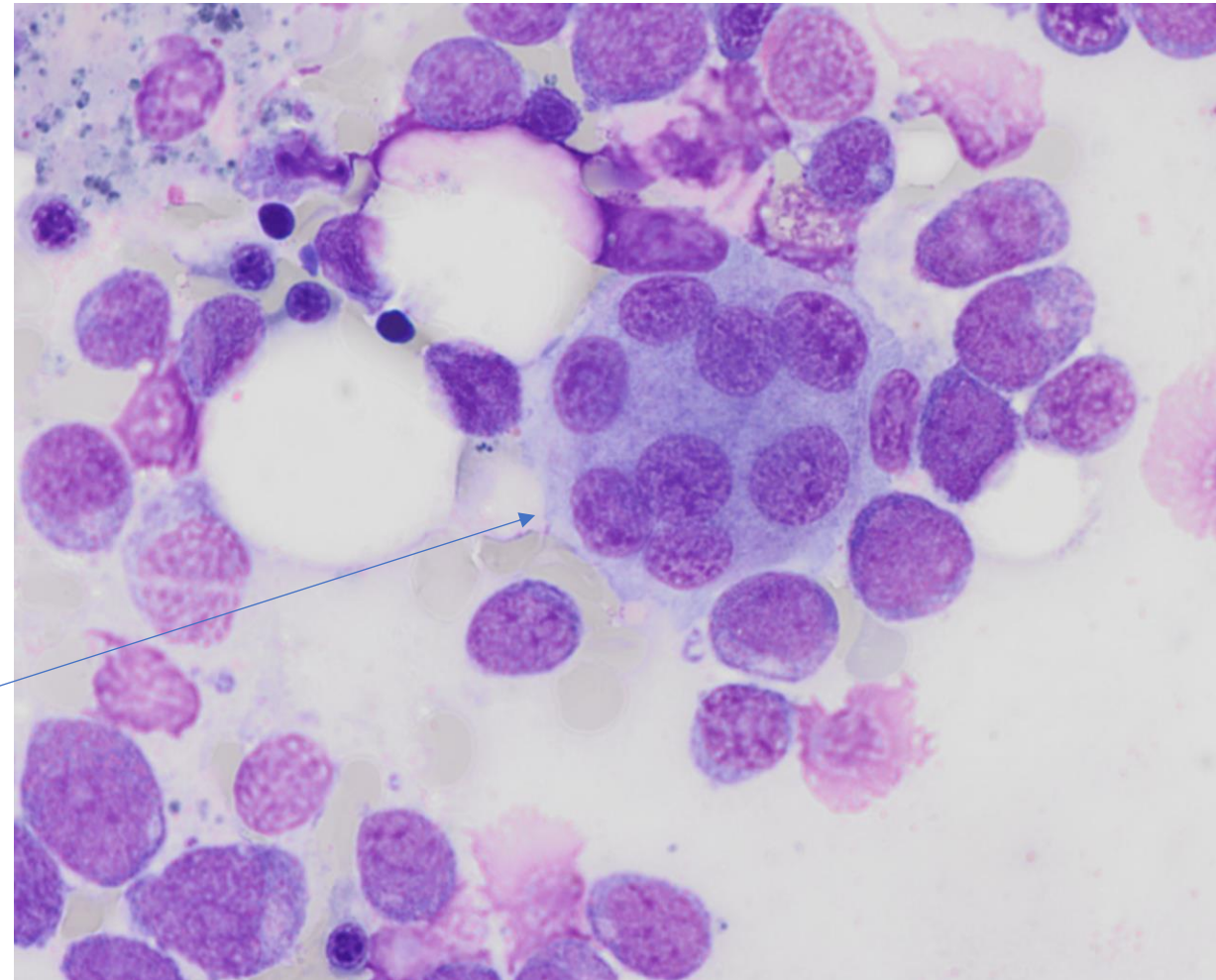
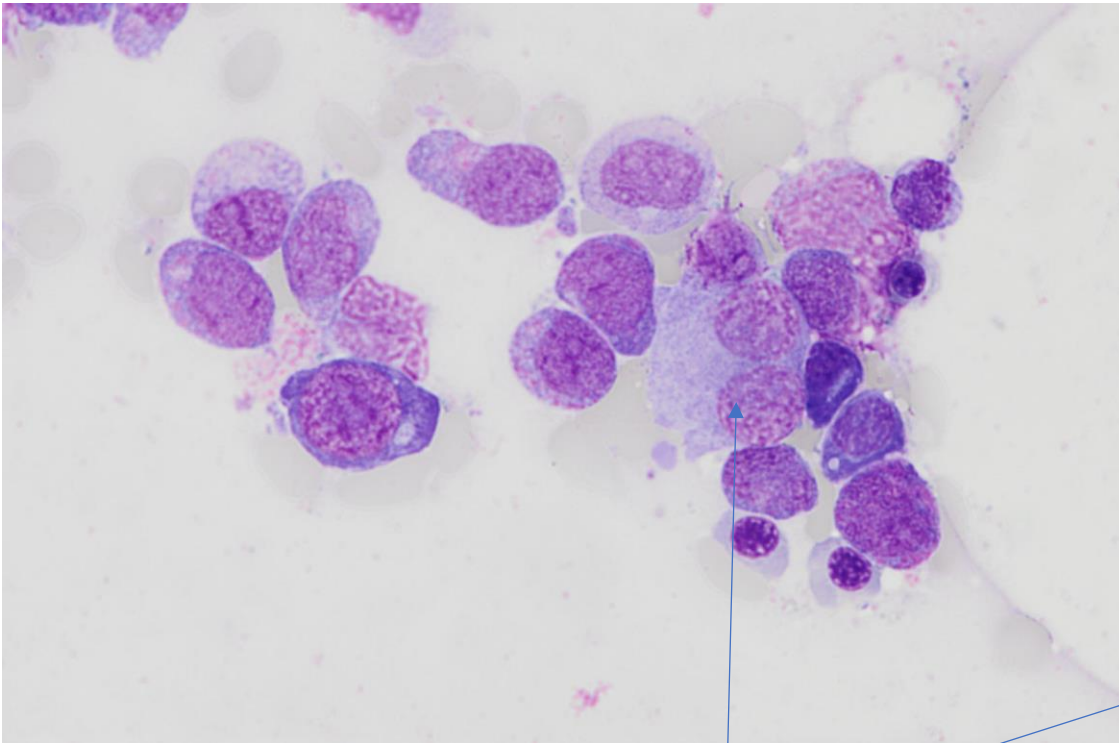


Voorbeeld voettekst

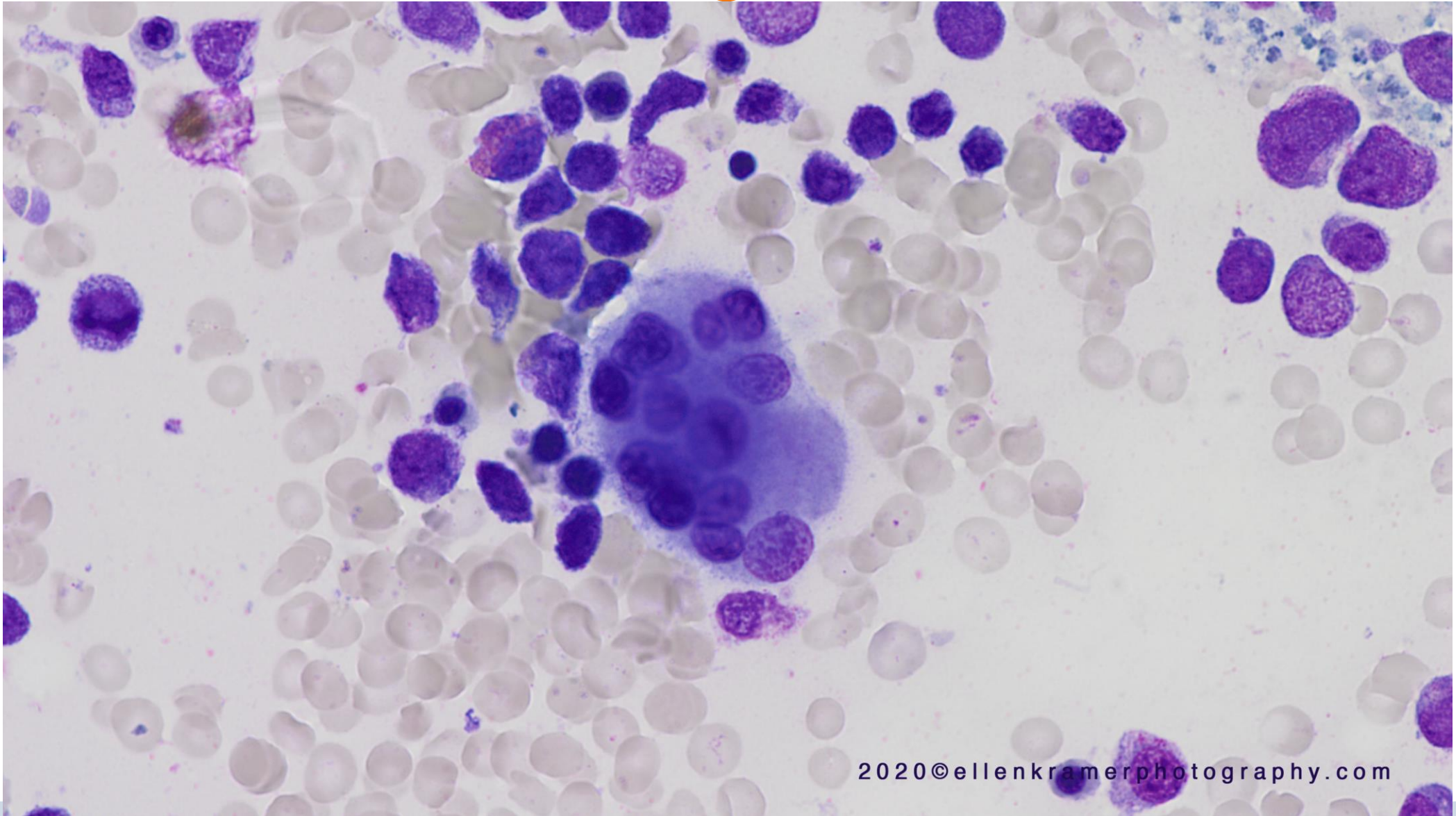
Dysplasie:

- 8,16,32 kernlobben
- Juist hypolobulair
- Juist monolobulair
- Juist hyperlobulair

- Let op de afgeronde kernlobben



Wat zijn dit voor cellen?





De rol van het beenmergbiopt

Histologie:

- Ligging blasten (centraal in mergholtes is afwijkend)
- Morfologie megakaryo's
- Fibrose
- MDS met aplasie
- Immunohistologie: CD34, CD117, MPO, CD14 (CD68), Gly-C, CD61, CD42



Waar heeft de cytologie haar meerwaarde

Cytologie

- Dysplasie per cellijn
- Aantal blasten
- Extra's: Auerse staven, pseudo Chediak Highashi granula
- Ringsideroblasten



Wat moet de kliniek ermee?

- Soms MDS: gaat over in AML
- Kunnen we in een vroeg stadium voorspellen wie at risc is?



Myelodysplastisch syndroom of neoplasma

- Clonaal met:
 - Onverklaarbare, chronische, cytopenie
 - Morfologische dysplasie
 - Grenswaarde: minimaal 10% per cellijn
 - Micromegakaryocyten: zeer specifiek
- Neiging tot progressie naar AML



Classificatie van MDS

Klassiek op basis van:

- Aantal blasten
- Morfologische dysplasie: welke cellijn, hoeveel cellijnen
- Ringsideroblasten

Toenemend belangrijk:

- Cytogenetica en moleculaire diagnostiek



Belangrijke afwijkingen

- *TP 53* mutatie gaat gepaard met een slechte prognose, onafhankelijk van blastenpercentage
- MDS specifieke cytogenetische afwijkingen: MDS onafhankelijk van de mate van dysplasie (del7q, monosomie 7)



Nieuw in 2022

- Clonale hematopoïese is als pre maligne entiteit beschreven
 - CHIP: clonal hematopoesis of undetermined potential
 - CCUS: clonal hematopoiesis of undetermined significance
- 10% blasten kan de grens zijn met AML
- Myelodysplastisch neoplasma ipv myelodysplastisch syndroom (WHO)



Nieuwe classificatie

Onderverdeling:

WHO:

1. MDS met definiërende genetische afwijkingen
2. Morfologisch gedefinieerde MDS

ICC:

1. Subtypes zonder blastentoenamename
2. Subtypes mét blastentoenamename
3. MDS/AML
4. Myeloïde neoplasmata met gemuteerd *TP53*



WHO classificatie

- Genetisch gedefinieerd:
 - MDS met 5q deletie
 - SF3B1 mutatie
 - TP53



WHO classificatie

Genetisch gedefinieerd	blasten	genetica	mutatie
MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	BM: <5% Bloed: < 2%	Deletie 5q, eventueel met 1 andere afwijking, muv monosomie 7 of deletie 7q	
MDS with low blasts and <i>SF3B1</i> mutation ^a (MDS- <i>SF3B1</i>)	BM: <5% Bloed: <2%	Geen 5q deletie, monosomie 7 of complex karyotype	<i>SF3B1</i>
MDS with biallelic <i>TP53</i> inactivation (MDS-bi <i>TP53</i>)	Bloed en beenmerg: <20%	Doorgaans complex	Two or more <i>TP53</i> mutations, or 1 mutation with evidence of <i>TP53</i> copy number loss or cnLOH

1.^aDetection of **≥15% ring sideroblasts** may substitute for *SF3B1* mutation. Acceptable related terminology: MDS with low blasts and ring sideroblasts.



WHO classificatie

- Morfologisch gedefinieerd:
 - MDS met laag aantal blasten (MDS-LB)
 - Hypoplastisch MDS
 - MDS met toename van blasten
 - Beenmerg >5 , <10
 - Beenmerg >10
 - MDS met fibrose



Morfologisch gedefinieerd	Blasten	Genetica	
MDS with low blasts (MDS-LB)	BM: <5% PB: <2%		
MDS, hypoplastic ^b (MDS-h)	BM: <5% PB: <2%		
MDS with increased blasts (MDS-IB)			
• MDS IB1	5-9% BM or 2-4% PB		
• MDS IB2	10-19% BM or 5-19% PB or Auer rods		
• MDS with fibrosis (MDS-f)	5-19% BM; 2-19% PB		

1.^bBy definition, ≤25% bone marrow cellularity, age adjusted.



- Voor de classificatie van 'MDS with defining genetic abnormalities' (WHO 2022) en 'MDS with mutated TP53' (ICC 2022) en risicoclassificatie van MDS (IPSS-M) zijn bi-allelische of multi-hit TP53 mutaties van belang. Er is sprake van bi-allelische of multi-hit TP53 mutaties in geval van:
 - 2 of meer TP53 mutaties (met VAF >10% volgens ICC 2022)
 - 1 TP53 mutatie (met VAF >10% volgens ICC 2022) in combinatie met deletie 17p
 - 1 TP53 mutatie (met VAF >10% volgens ICC 2022) in combinatie met 'copy-neutral loss of heterozygosity' van 17p
 - 1 TP53 mutatie met VAF >60%



Dus...

Belangrijke boodschappen:

1. *TP53* mutatie aanwezig: afslag naar hoog risico
2. > 10% blasten: hoog risico op AML
3. EB heet nu IB spreekt
4. Hypoplastisch MDS en fibrose
5. Ringsideroblasten kan een mutatie vervangen en auserse staven



MDS komt ook voor bij kinderen

- Vaak hypocellulair beenmerg, soms hypercellulair
- RCC: refractaire cytopenie van de kinderleeftijd
- Blasten: boven 20% is AML
- Mutaties zijn anders, soms families
 - Geen mutaties in epigenetische regulatie genen
 - Geen mutaties in RNA splicing genen
 - Somatische mutaties SETBP1, ASXL1, RUNX1, RAS/MAPK



DD MDS

- Dysplasie is niet hetzelfde als MDS
 - Medicatie en toxische stoffen, alcohol, cotrimoxazol (pseudo Pelgers), chemotherapie, GCSF, EPO, arsenicum, lood
 - hemolyse,
 - vit. B12/ foliumzuurdeficientie,
 - congenitale dyserythropoietische anemie,
 - Parvo B19 infectie, HIV, COVID



Alcoholisme

- Anemie
 - Reticulocytose
 - Macrocytair
 - Stomatocyten, knizozyten
- Trombocytopenie
- Beenmerg:
 - Vacuolisatie van de erythropoiese, granulopoiese en megakaryopoiese
 - Meerkernige erythropoiese
 - Afwijkende ijzerkleuring (ringsideroblasten, ijzer in plasmcellen)

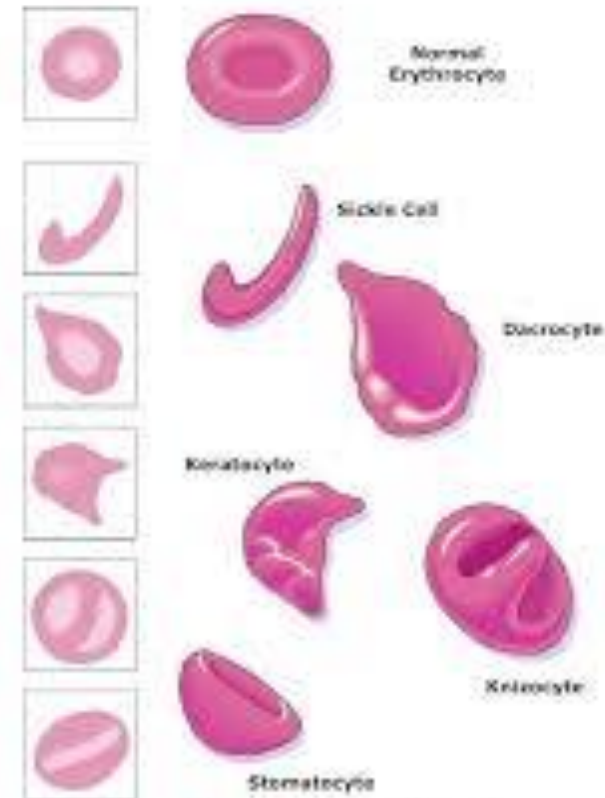


Chart showing abnormal red blood cells



Vitamine B12–foliumzuur deficiëntie

- Bloed:
 - Anemie, macrocytair, soms fragmentocyten
 - Reticulocyten laag
 - Trombocytopenie
 - Granulocytopenie kan
- Ineffectieve hematopoïese
 - Hyperproliferatie met toegenomen apoptose
 - Reusvormen in erythropoïese en granulopoïese
 - Hypersegmentatie
 - ringsideroblasten



DD: onderscheid met MDS/MPN overgangsbeelden

- MDS: in beenmerg hyperproliferatie, perifere cytopenie, dysplasie
- MDS/MPN: beenmerg hyperproliferatie in bloed -cytose (soms cytopenie in de niet aangedane lijn), dysplasie, monocyten

- aCML
- CMML
- MDS/MPN/ RARS-T
- enzovoort



ICC classificatie	Aantal cellijnen dysplastisch	cytopenie	blasten	cytogenetica	mutaties
MDS_SF3B1	Meestal 1 of meer	1 f meer	BM: <5% PB: <2%	Elke, muv del(5q), -7/ del(7q, abn 3q26.2, of complex	SF3B1, geen multi hit TP53 of RUNX1
MDS del(5q)	meestal 1 of meer	1 of meer, Soms trombocytose	BM: <5% PB: <2%	Del(5q) + eventueel 1 andere muv -7/ del(7q)	Elke, muv multi hit TP 53
MDS NOS zonder dysplasie	0	1 of meer	BM: <5% PB: <2%	-7/ del(7q) of complex	Elke, muv multi hit TP 53 of SF3B1 (VAF>10%)
MDS, NOS met single lineage dysplasie	1	1 of meer	BM: <5% PB: <2%	Elke, behalve als voldaan is aan de criteria van MDSde(l5q)	Elke, muv multi hit TP 53, niet voldoen aan de criteria van MDS-SF3B1
MDS, NOS met multi lineage dysplasie	2 of 3	1 of meer	BM: <5% PB: <2%	Elke, behalve als voldaan is aan de criteria van MDSde(l5q)	Elke, muv multi hit TP 53, niet voldoen aan de criteria van MDS-SF3B1



ICC vervolg	Dysplastische cellijnen	Cytopenie	blasten	cytogenetica	mutaties
MDS met excess blasten (MDS-EB)	Ten minste 1, niet vereist	Ten minste 1	BM: 5-9 Bloed:2-9	elke	Elke, behalve multi hit <i>TP53</i>
MDS/AML	Ten minste 1, niet vereist	Ten minste 1	Beenmerg of bloed 10-19	Elke, behalve AML definiërend	Elke, behalve <i>NPM1</i> , bZIP <i>CEBPA</i> of <i>TP53</i>

Opmerkingen:

BCR/ABL mutaties zijn altijd uitgesloten

Als er op 2 verschillende tijden 1% blasten wordt gevonden in bloed, dan kwalificeert dat ook voor MDS-EB

Kinderen: MDS/AML categorie bestaat niet. Voor AML is 20% blasten nodig



Myeloïde neoplasmata met TP53 mutatie

type	Aantal cytopenie	Blasten	genetica
MDS met gemuteerde <i>TP53</i>	elke	BM/PB: 0-9%	Multi-hit <i>TP53</i> mutatie óf <i>TP53</i> mutatie (VAF>10%) en complexe cytogenetica met verlies van 17p
MDS/AML met gemuteerd <i>TP53</i>	elke	10-19% blasten in bloed of beenmerg	Elke somatische <i>TP53</i> mutatie (VAF>10%)
AML met gemuteerd <i>TP53</i>	Niet noodzakelijk	> 20% blasten of pure erytroïde leukemia	Elke somatische <i>TP53</i> mutatie (VAF>10%)

The End