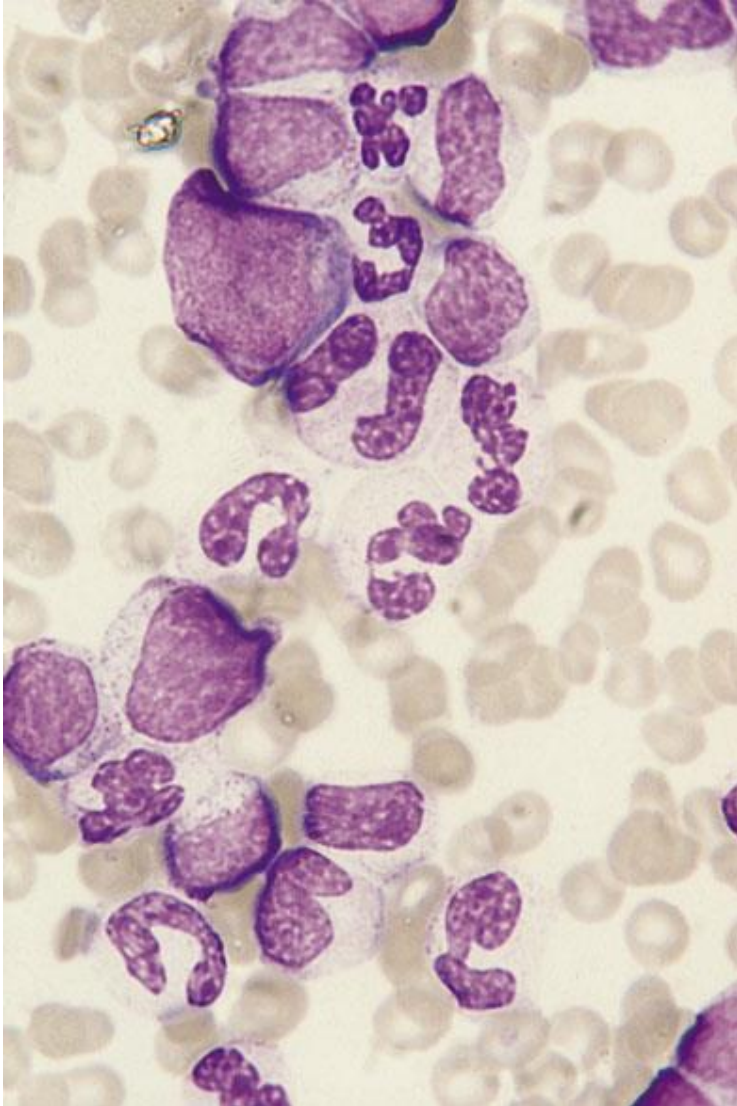


Chronische myeloproliferatieve aandoeningen en overlapbeelden

André Mulder, 2024

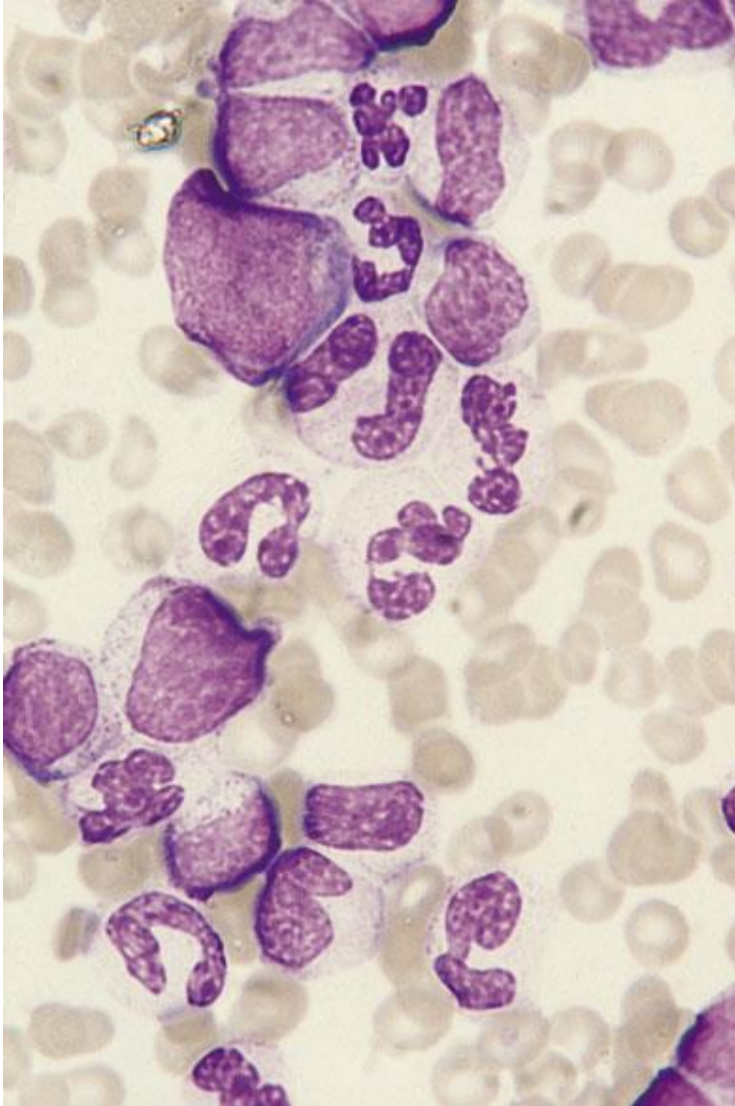
Man, 65 jaar, forse splenomegalie



Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L,
- Leuco $40 \times 10^9/L$
- Plt $110 \times 10^9/L$
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyten
 - 10% lymfocyten

Man, 65 jaar, forse splenomegalie



Aspect bloed:

- **Erythrocyten:**
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- **Granulocyten:**
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- **Monocyten:**
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- **Trombocyten:**
 - Sporadisch macrotrombocyt

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

Telling BM:

3% erythroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocyten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erythropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserythropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

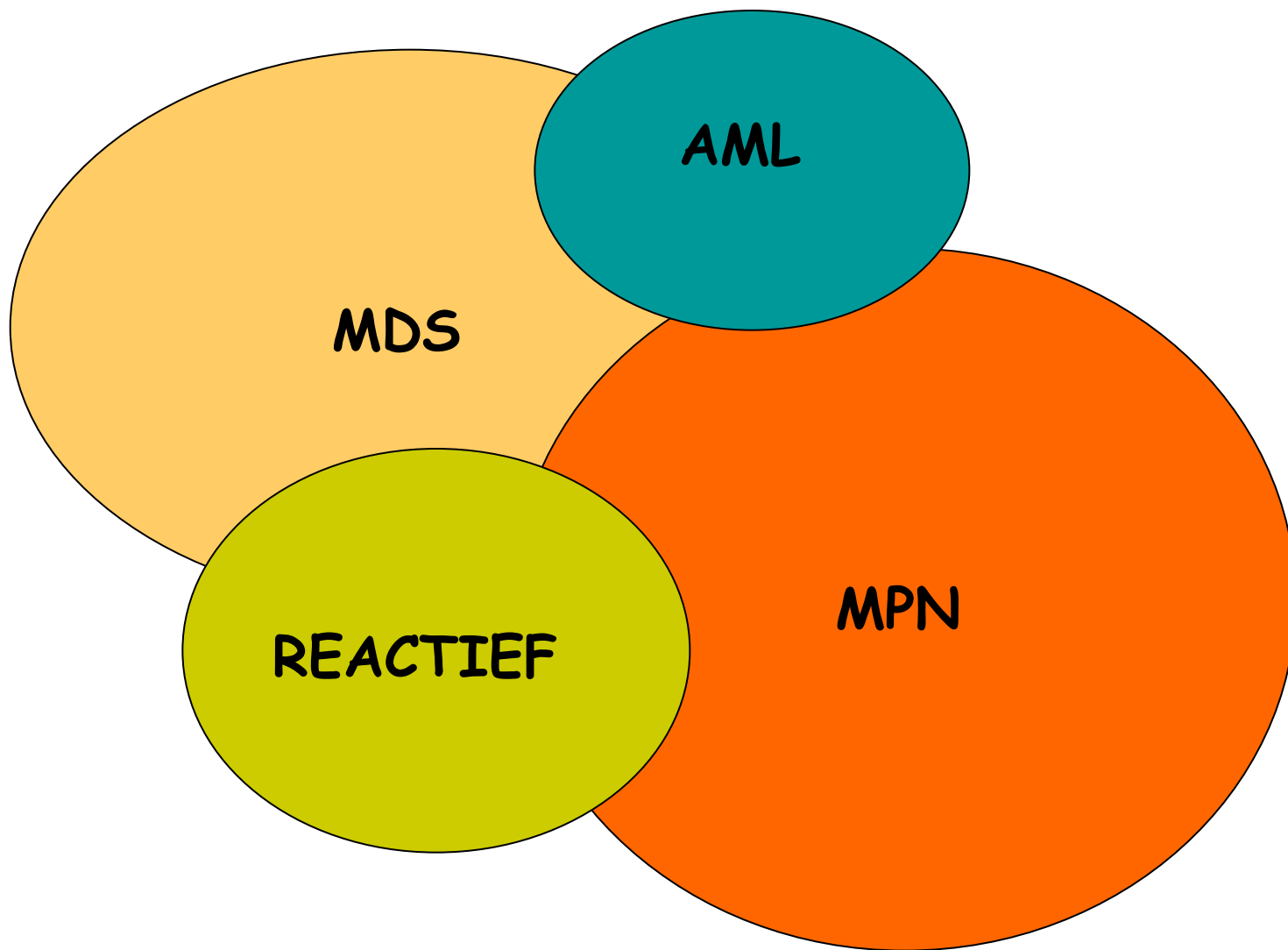
Diagnose?

Telling BM:

3% erythroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocyten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erythropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserythropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte



Man, 65 jaar, forse splenomegalie

AML?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- **Leuco 40 x 10⁹/L**
- Plt 110 x 10⁹/L
- **Diff:**
 - **1% blasten**
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- **Erytrocyten:**
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- **Granulocyten:**
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- **Monocyten:**
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- **Trombocyten:**
 - Sporadisch macrotrombocyt

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

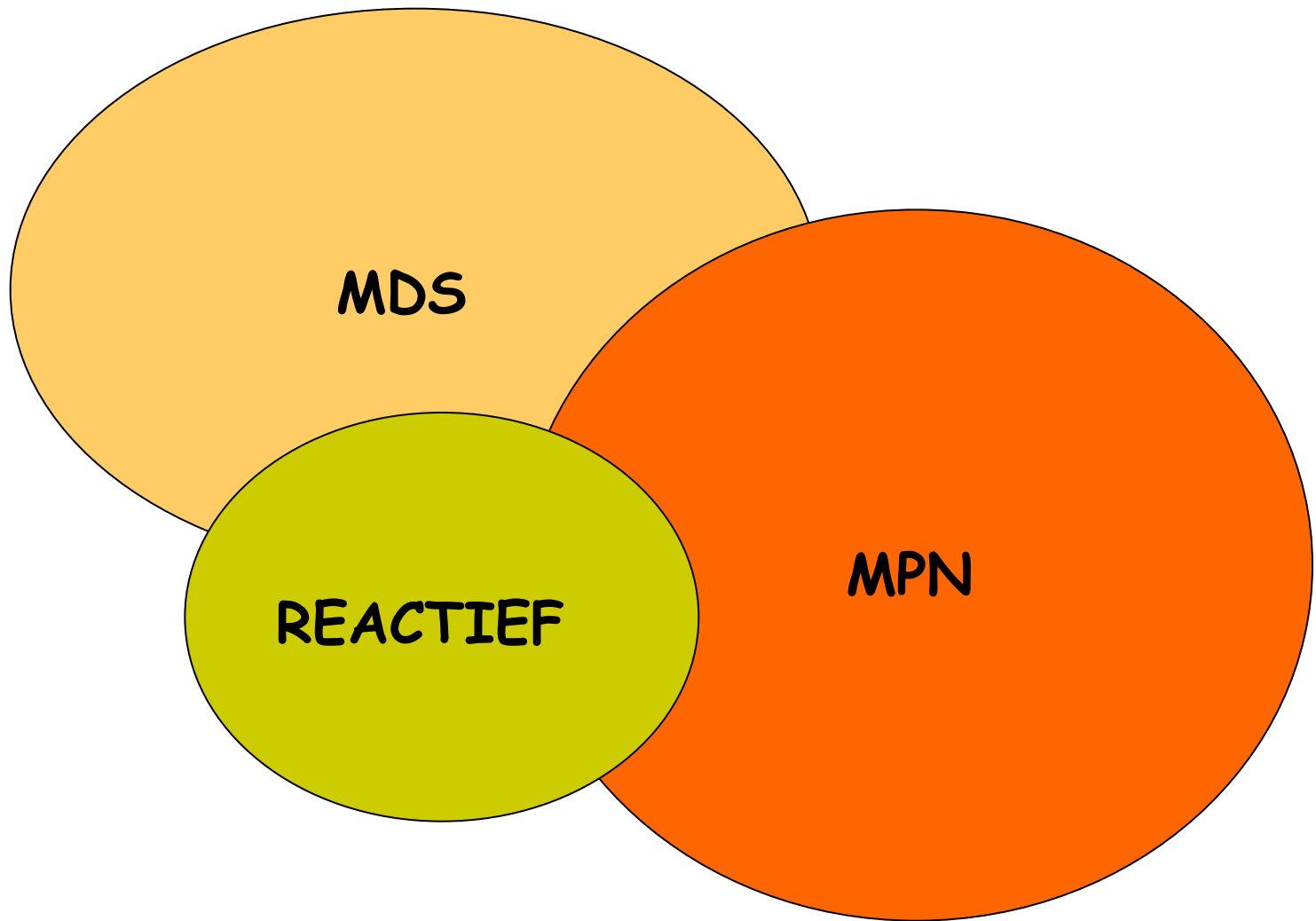
AML?

Telling BM:

3% erytroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocyten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erytropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserytropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte



Man, 65 jaar, forse splenomegalie reactief?

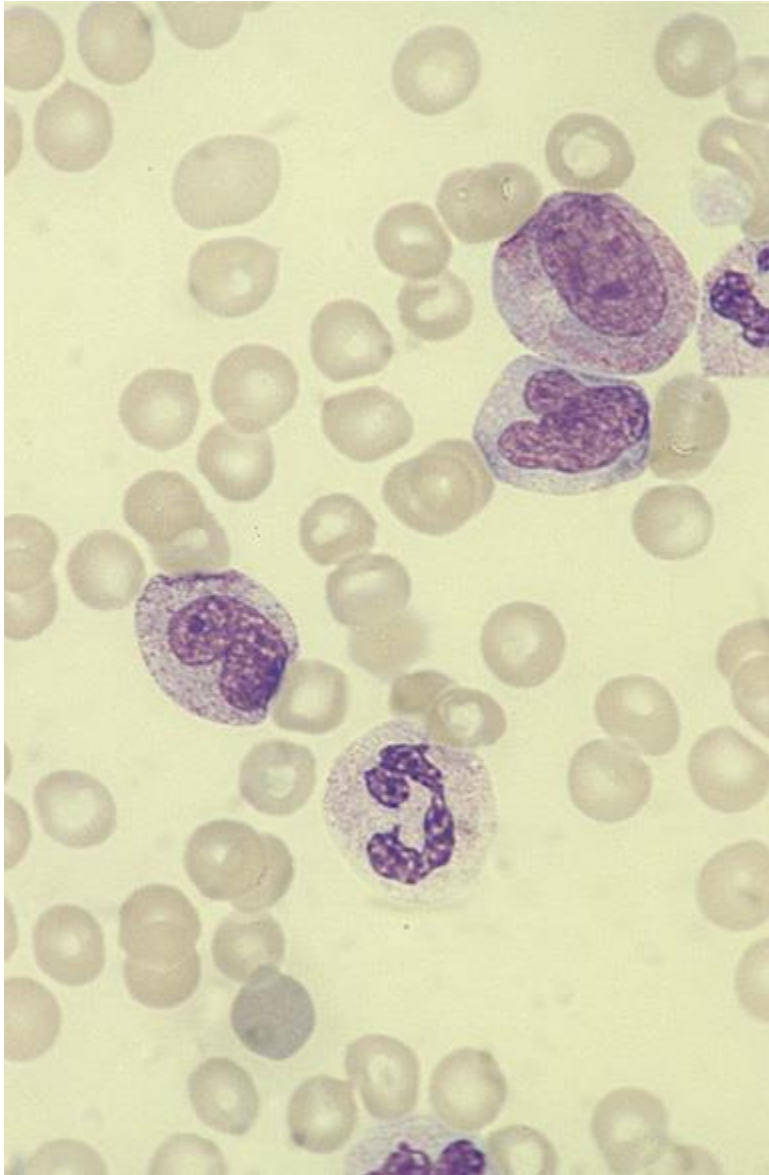
Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- Leuco $40 \times 10^9/L$
- Plt $110 \times 10^9/L$
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- Trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

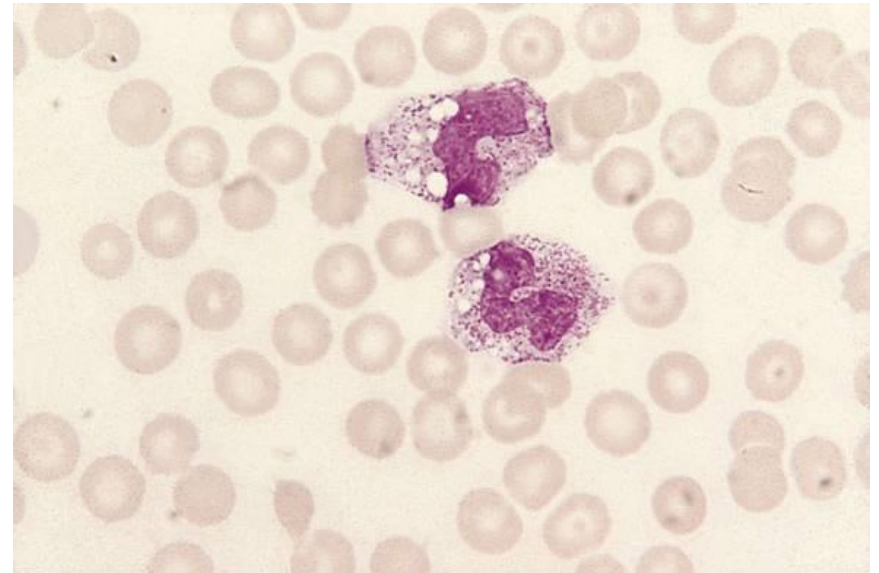
Leukemoïde reactie



Bloed:

Leucocytose:

- linksverschuiving
- m.n. staven/metamyelocyten
- toxische korreling
- lichaampjes van Dohle
- vacuolen
- verhoogde CRP/BSE
- Reactief!



Man, 65 jaar, forse splenomegalie reactief?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L,
- **Leuco 40 x 10⁹/L**
- Plt 110 x 10⁹/L
- **Diff:**
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- **Erytrocyten:**
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- **Granulocyten:**
 - **Hypogranulatie**
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- **Monocyten:**
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- **Trombocyten:**
 - Sporadisch macrotrombocyt

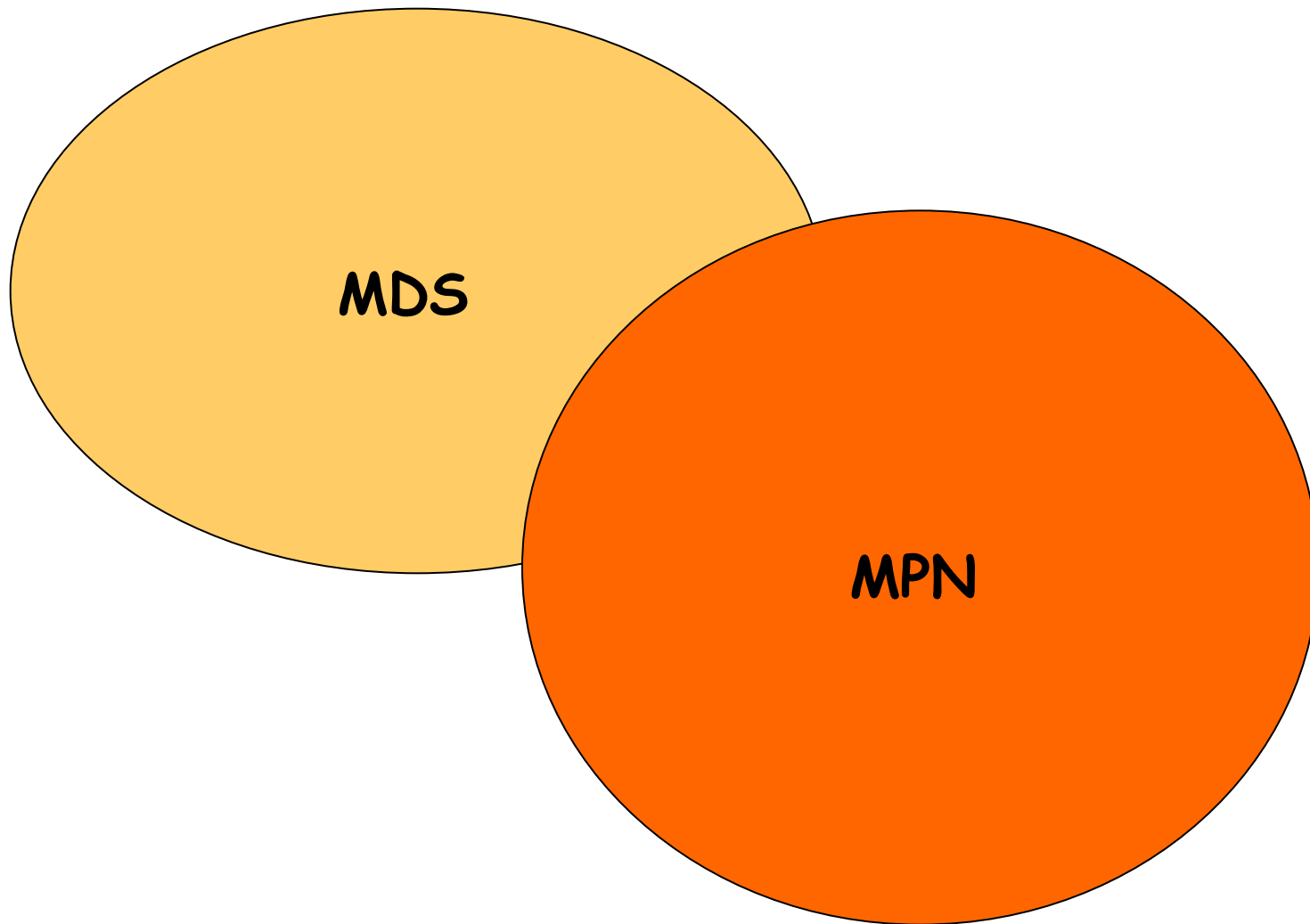
Man, 65 jaar, forse splenomegalie reactief?

Telling BM:

3% erythroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocysten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erytropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserytropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte
 - Geen ACD in ijzerkleuring



Chronische myeloproliferatieve ziekten (MPN)

- spleno-/hepatomegalie
- < 20% blasten (geen afwijkende cytogenetica)
- leukocytose
- en/of polycytemie
- en/of trombocytemie
- zeer celrijk beenmerg
- wel of geen dysplasie
- toename afwijkende mestcellen?

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms

Joseph D. Khoury 1✉, Eric Solary 2✉, Oussama Ablal3, Yasmine Akkari 4, Rita Alaggio5, Jane F. Apperley 6, Rafael Bejar 7, Emilio Berti8, Lambert Busque 9, John K. C. Chan10, Weina Chen 11, Xueyan Chen12, Wee-Joo Chng13, John K. Choi 14, Isabel Colmenero 15, Sarah E. Coupland16, Nicholas C. P. Cross 17, Daphne De Jong18, M. Tarek Elghetany19, Emiko Takahashi 20, Jean-Francois Emile 21, Judith Ferry22, Linda Fogelstrand23, Michaela Fontenay24, Ulrich Germing25, Sumeet Gujral26, Torsten Haferlach 27, Claire Harrison28, Jennelle C. Hodge29, Shimin Hu 1, Joop H. Jansen30, Rashmi Kanagal-Shamanna 1, Hagop M. Kantarjian 31, Christian P. Kratz 32, Xiao-Qiu Li33, Megan S. Lim34, Keith Loeb35, Sanam Loghavi 1, Andrea Marcogliese19, Soheil Meshinchi36, Phillip Michaels37, Kikkeri N. Naresh 35, Yasodha Natkunam 38, Reza Nejati39, German Ott40, Eric Padron 41, Keyur P. Patel1, Nikhil Patkar 42, Jennifer Picarsic43, Uwe Platzbecker 44, Irene Roberts45, Anna Schuh 46, William Sewell47, Reiner Siebert48, Prashant Tembhare 42, Jeffrey Tyner 49, Srdan Verstovsek 31, Wei Wang 1, Brent Wood50, Wenbin Xiao 51, Cecilia Yeung 35 and Andreas Hochhaus 52✉

Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1. Epub 2022 Jun 22

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours:

Lymphoid Neoplasms

Rita Alaggio 1 , Catalina Amador 2 , Ioannis Anagnostopoulos 3 , Ayoma D. Attygalle 4 , Iguaracyra Barreto de Oliveira Araujo⁵ , Emilio Berti 6 , Govind Bhagat 7 , Anita Maria Borges⁸ , Daniel Boyer 9 , Mariarita Calaminici 10 , Amy Chadburn 11 , John K. C. Chan 12 , Wah Cheuk 12 , Wee-Joo Chng 13 , John K. Choi 14 , Shih-Sung Chuang 15 , Sarah E. Coupland 16 , Magdalena Czader 17 , Sandeep S. Dave 18 , Daphne de Jong 19 , Ming-Qing Du 20✉ , Kojo S. Elenitoba-Johnson 21 , Judith Ferry 22✉ , Julia Geyer 11 , Dita Gratziinger 23 , Joan Guitart 24 , Sumeet Gujral 25 , Marian Harris 26 , Christine J. Harrison 27 , Sylvia Hartmann 28 , Andreas Hochhaus 29 , Patty M. Jansen 30 , Kennosuke Karube³¹ , Werner Kempf 32 , Joseph Khoury 33 , Hiroshi Kimura 34 , Wolfram Klapper 35 , Alexandra E. Kovach 36 , Shaji Kumar 37 , Alexander J. Lazar 38 , Stefano Lazzi 39 , Lorenzo Leoncini 39 , Nelson Leung 40 , Vasiliki Levantaki 41 , Xiao-Qiu Li 42 , Megan S. Lim 21 , Wei-Ping Liu 43 , Abner Louissaint Jr. 22 , Andrea Marcogliese 44 , L. Jeffrey Medeiros 33 , Michael Michal 45 , Roberto N. Miranda 33 , Christina Mitteldorf 46 , Santiago Montes-Moreno 47 , William Morice 48 , Valentina Nardi 22 , Kikkeri N. Naresh 49 , Yasodha Natkunam 23 , Siok-Bian Ng 50 , Ilske Oschlies 35 , German Ott 51✉ , Marie Parrens 52 , Melissa Pulitzer 53 , S. Vincent Rajkumar 54 , Andrew C. Rawstron 55 , Karen Rech 48 , Andreas Rosenwald 3 , Jonathan Said 56 , Clémentine Sarkozy 57 , Shahin Sayed 58 , Caner Saygin 59 , Anna Schuh 60 , William Sewell 61 , Reiner Siebert 62✉ , Aliyah R. Sohani 22 , Reuben Tooze 63 , Alexandra Traverse-Glehen 64 , Francisco Vega 33 , Beatrice Vergier 65 , Ashutosh D. Wechalekar 66 , Brent Wood³⁶ , Luc Xerri 67 and Wenbin Xiao 53

Leukemia (2022) 36:1720–1748; <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>

International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data

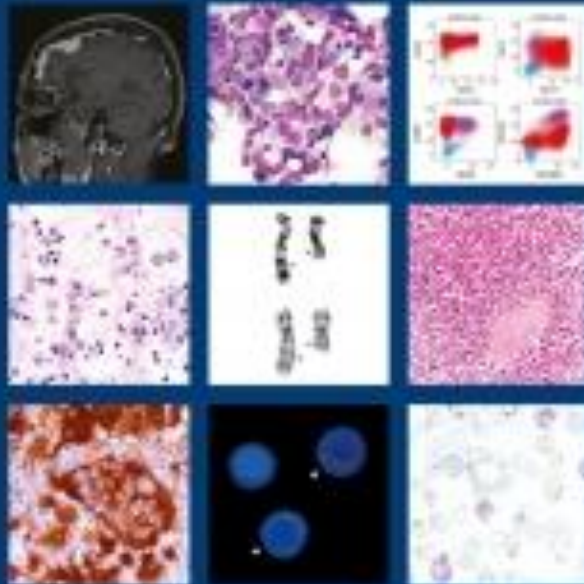
Daniel A. Arber,¹ Attilio Orazi,² Robert P. Hasserjian,³ Michael J. Borowitz,⁴ Katherine R. Calvo,⁵ Hans-Michael Kvasnicka,⁶ Sa A. Wang,⁷ Adam Baggi,⁸ Tiziano Barbui,⁹ Susan Branford,¹⁰ Carlos E. Bueso-Ramos,⁷ Jorge E. Cortes,¹¹ Paola Dal Cin,¹² Courtney D. DiNardo,⁷ Herve Dombret,¹³ Eric J. Duncavage,¹⁴ Benjamin L. Ebert,¹⁵ Elihu H. Estey,¹⁶ Fabio Facchetti,¹⁷ Kathryn Foucar,¹⁸ Naseema Gangat,¹⁹ Umberto Gianelli,²⁰ Lucy A. Godley,¹ Nicola Gokbuget,^{€ 21} Jason Gotlib,²² Eva Hellstrom-Lindberg,^{€ 23} Gabriela S. Hobbs,³ Ronald Hoffman,²⁴ Elias J. Jabbour,⁷ Jean-Jacques Kiladjian,¹³ Richard A. Larson,¹ Michelle M. Le Beau,¹ Mignon L.-C. Loh,²⁵ Bob Lowenberg,^{€ 26} Elizabeth Macintyre,²⁷ Luca Malcovati,²⁸ Charles G. Mullighan,²⁹ Charlotte Niemeyer,³⁰ Olatoyosi M. Odenike,¹ Seishi Ogawa,³¹ Alberto Orfao,³² Elli Papaemmanuil,³³ Francesco Passamonti,²⁸ Kimmo Porkka,³⁴ Ching-Hon Pui,²⁹ Jerald P. Radich,³⁵ Andreas Reiter,³⁶ Maria Rozman,³⁷ Martina Rudelius,³⁸ Michael R. Savona,³⁹ Charles A. Schiffer,⁴⁰ Annette Schmitt-Graeff,⁴¹ Akiko Shimamura,^{15,42} Jorge Sierra,⁴³ Wendy A. Stock,¹ Richard M. Stone,¹⁵ Martin S. Tallman,⁴⁴ Jurgen Thiele,^{€ 45} Hwei-Fang Tien,⁴⁶ Alexandar Tzankov,⁴⁷ Alessandro M. Vannucchi,⁴⁸ Paresh Vyas,⁴⁹ Andrew H. Wei,⁵⁰ Olga K. Weinberg,⁵¹ Agnieszka Wierzbowska,⁵² Mario Cazzola,²⁸ Hartmut Dohner,^{€ 53} and Ayalew Tefferi¹⁹

Blood® 15 SEPTEMBER 2022 | VOLUME 140, NUMBER 11

WHO Classification of Tumours • 5th Edition

Haematolymphoid Tumours Part A

Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board

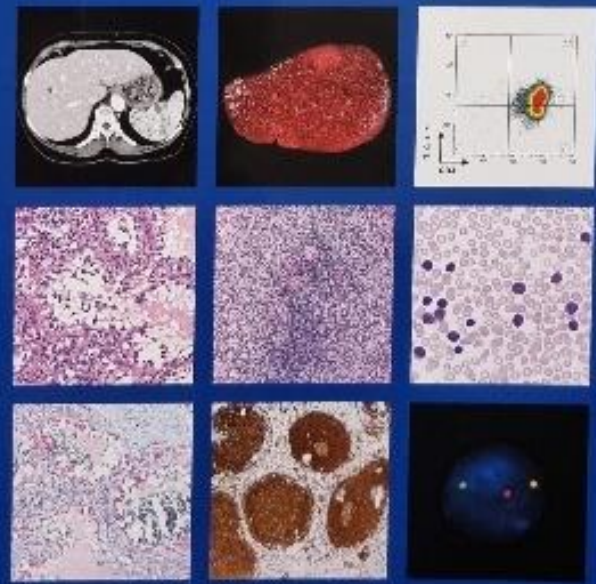


World Health Organization
Lancet
Immunisation

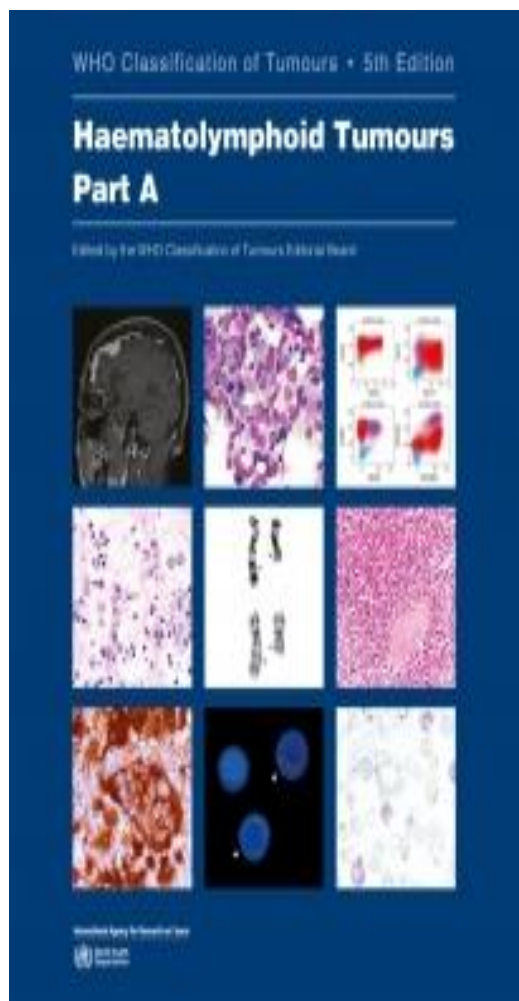
WHO Classification of Tumours • 5th Edition

Haematolymphoid Tumours Part B

Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board



World Health Organization
Lancet
Immunisation



Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML?
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytemie: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS

2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- MDS/MPN met neutrofilie (atypische CML, aCML)
- MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T (MDS/MPN-RS-T)
- (Juveniele MML: JMML)
- MDS/MPN, U

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

CML?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- Leuco $40 \times 10^9/L$
- Plt $110 \times 10^9/L$
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyten
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- Trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

CML

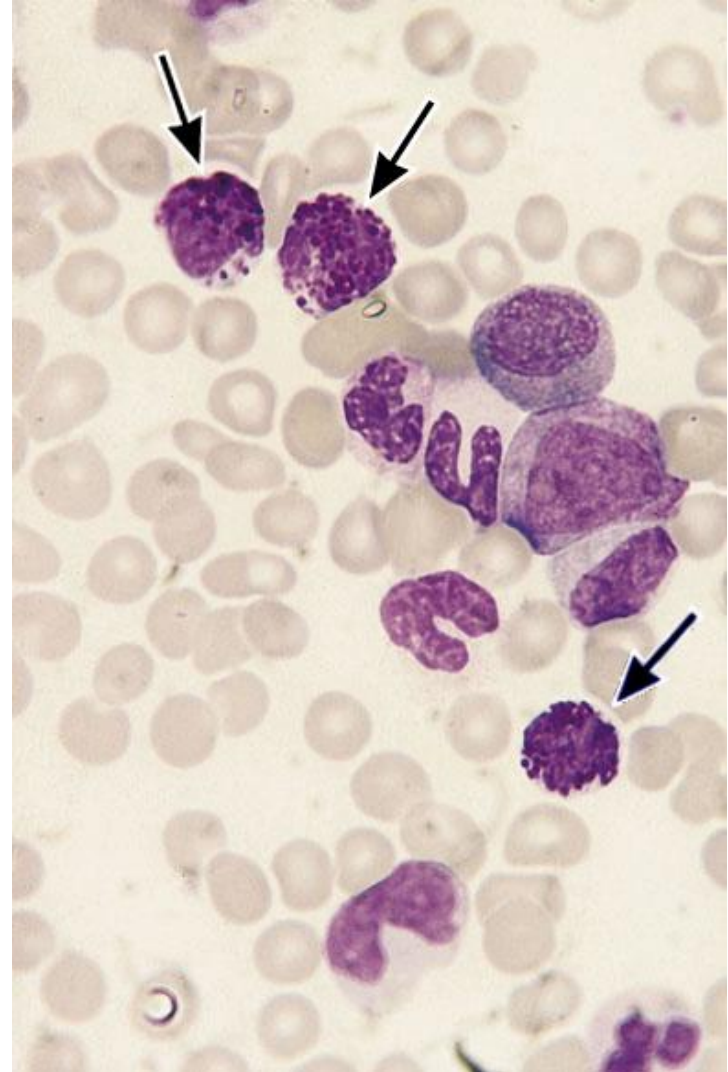
Bloed:

Sterke leukocytose:

- linksverschuiving
- alle stadia, maar m.n. myelocyten (**hiatus leucemicus**)
- **> 2% baso's** (en eo's)
- weinig dysplasie (< 10%)
- $< 1 \times 10^9/L$ of < 3% monocysten

Lichte anemie

Trombocyten: N of $\uparrow$



Man, 65 jaar, forse splenomegalie

CML?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- Leuco $40 \times 10^9/L$
- **Plt $110 \times 10^9/L$**
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - **6% metamyelocyten**
 - **9% staven**
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - **1% baso's**
 - **8% monocyt**
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

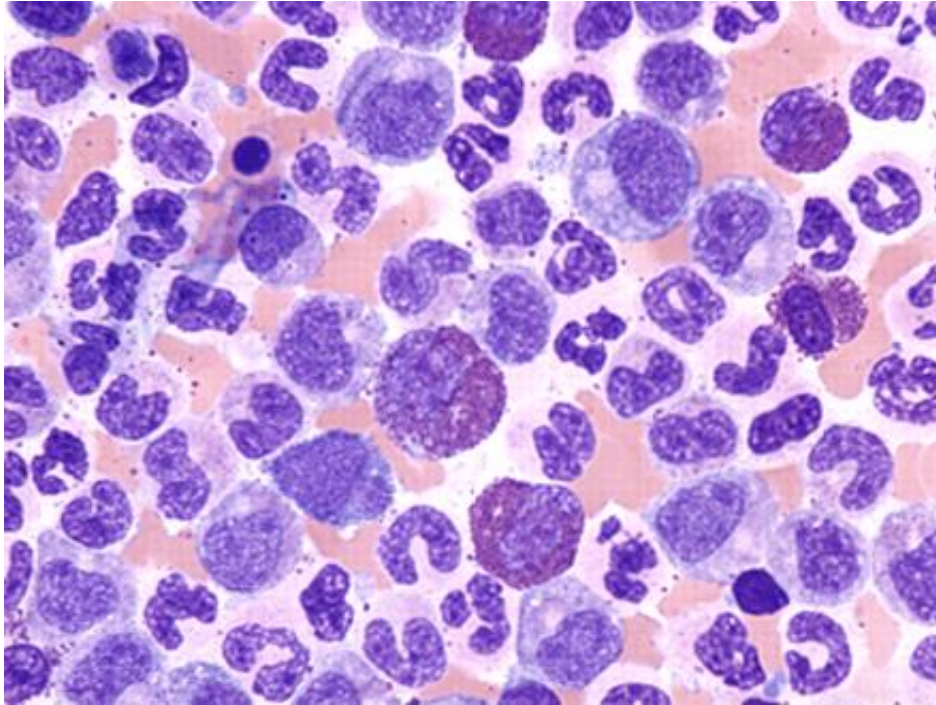
- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- Trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

CML-CP

Beenmerg:

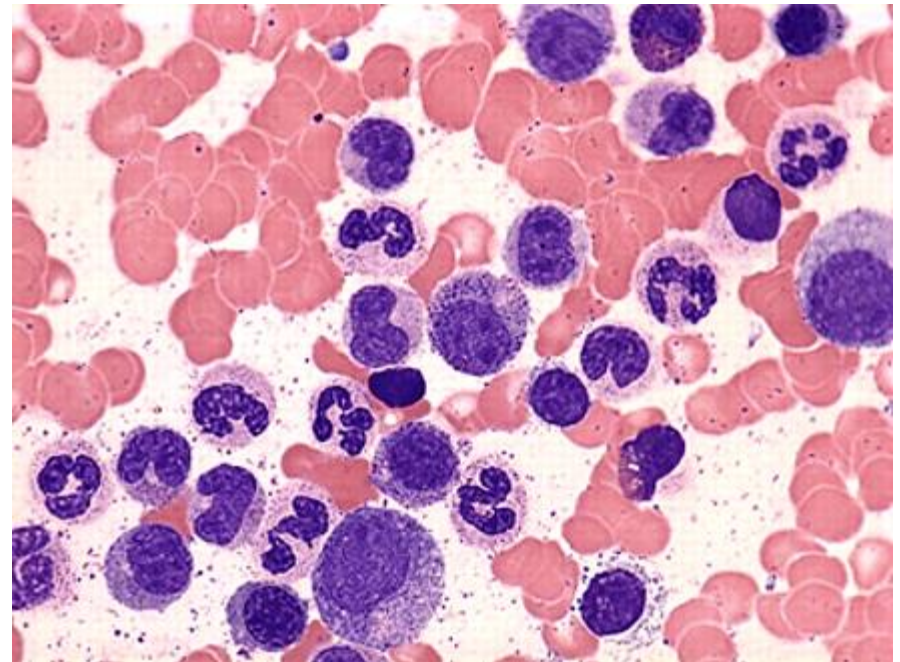
- 100% celrijk
- < 10% blasten (vaak < 5%)
- Eosinofilie
- Erythropoiese: ↓
- Megakaryopoiese:
 - N of ↑
 - Klein/hypolobulair
 - Reticuline vezels ↑
- Histiocyten ↑:
 - Pseudo Gaucher cellen
 - Sea-blue histiocyten

CML



Beenmerg:

- M:E ratio ↑↑
- Eosinofilie
- Korrelige achtergrond

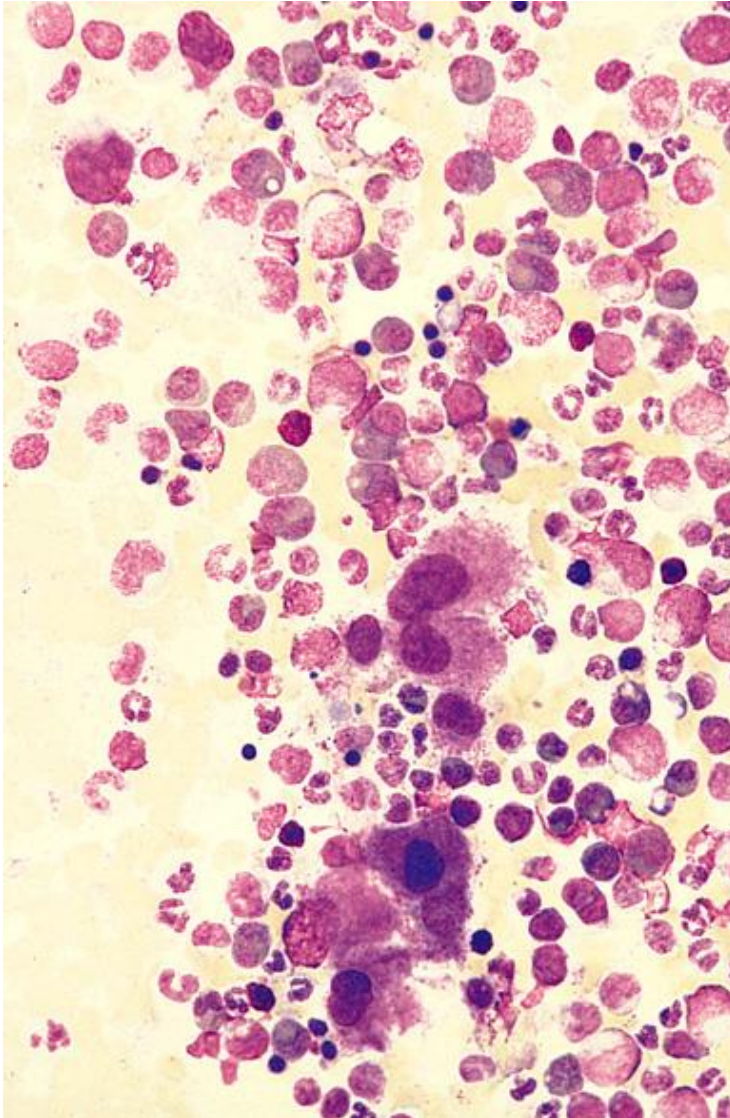


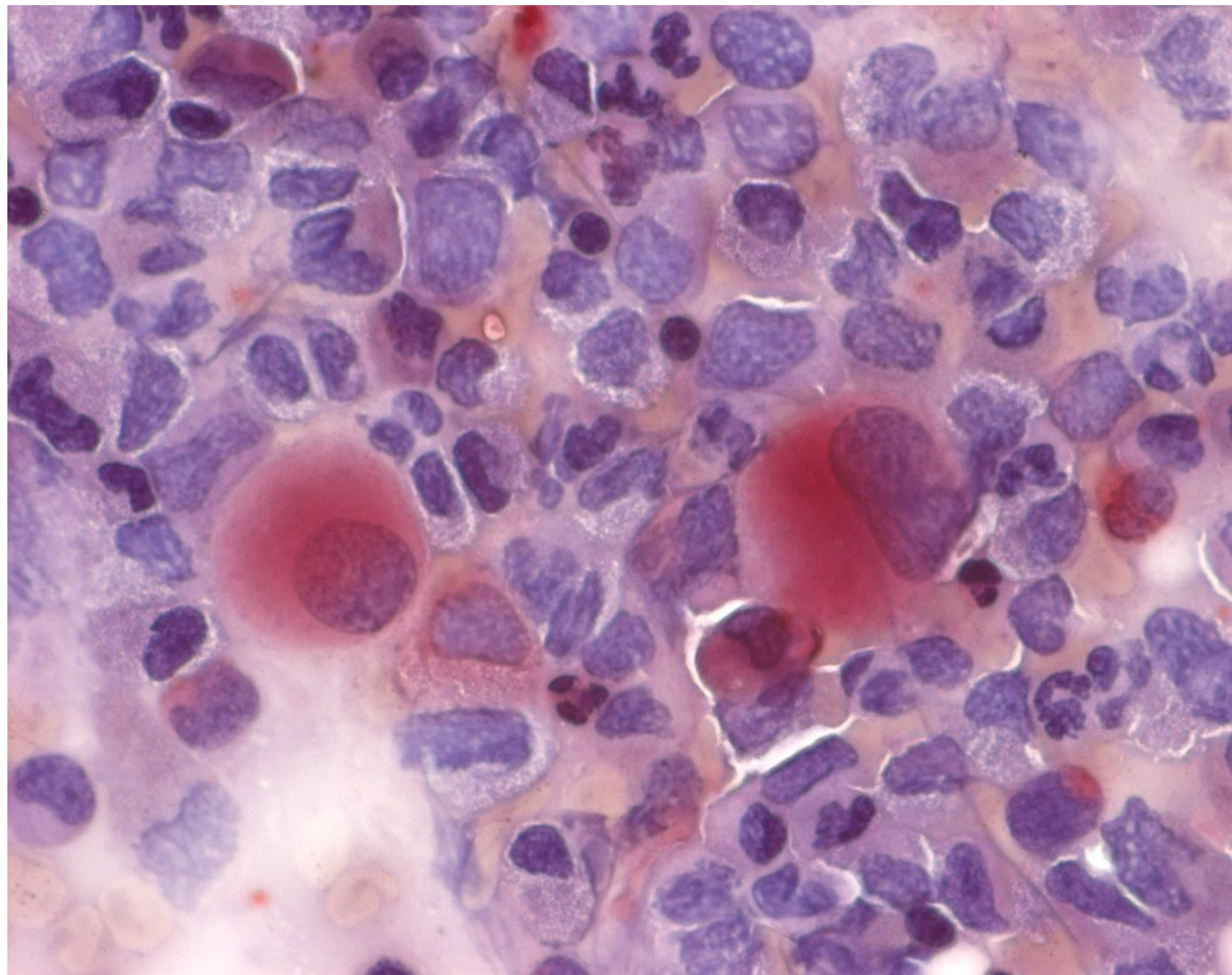
CML

Beenmerg:

Megakaryopoïese:

- Toegenomen
- **Veel eenvoudige kernvormen**
- Geringe clustering

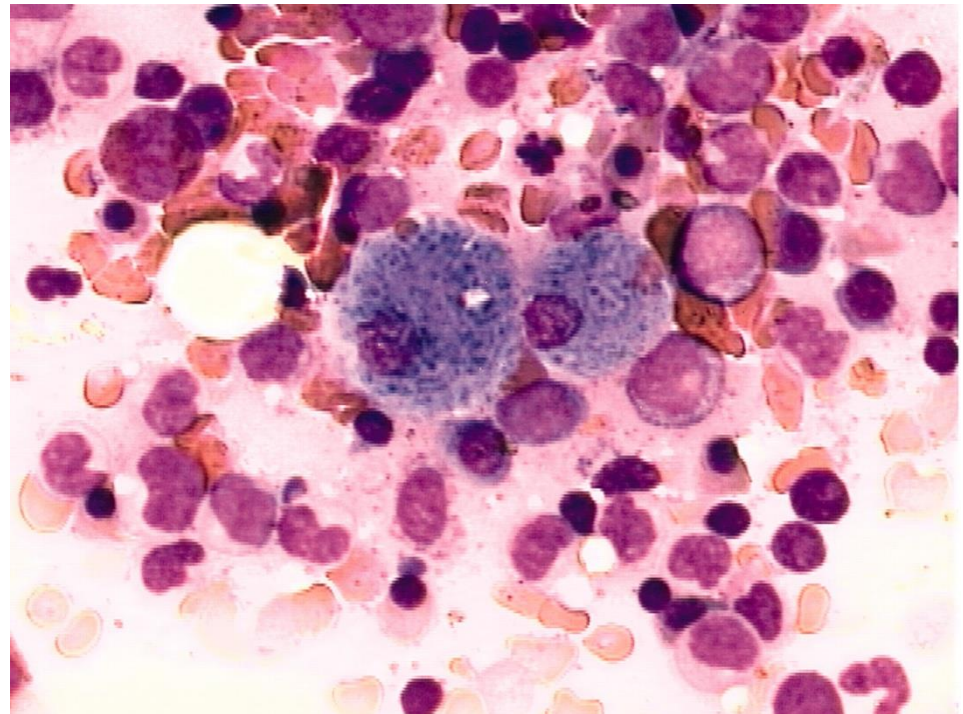
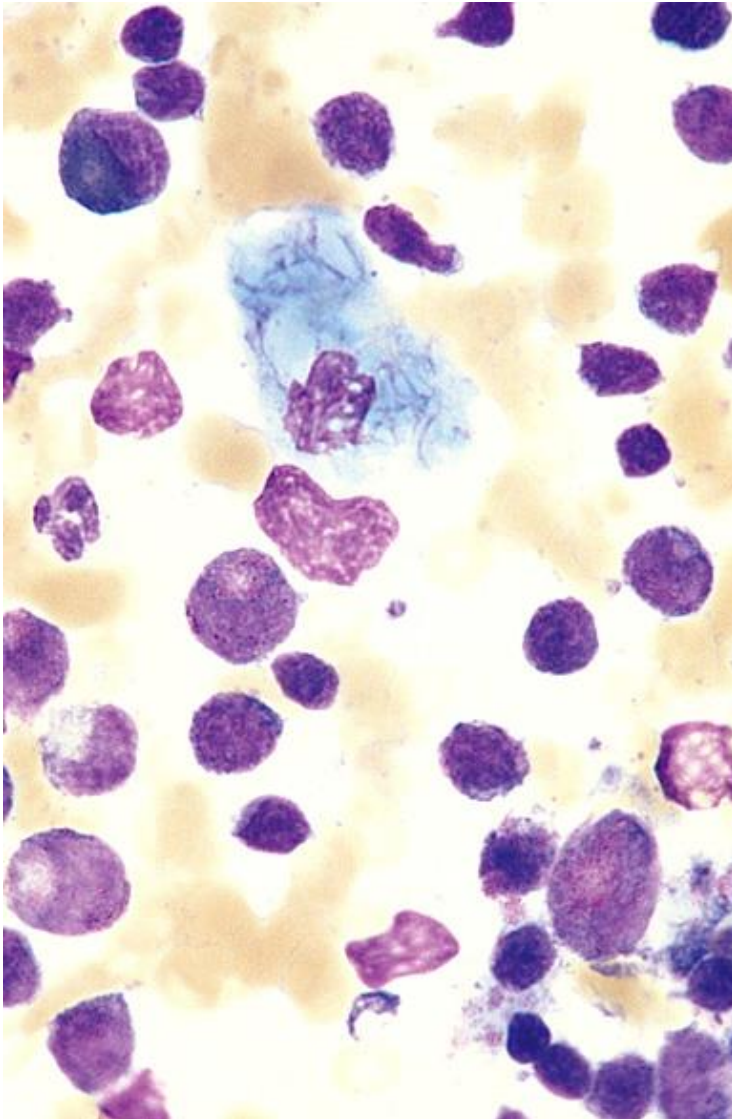




CML

Beenmerg:

- Seablue histiocyten
- Pseudo Gaucher cellen



CML-AP vervallen: CML met hoogrisico afwijkingen

Bloed:

- 10-19% myeloblasten
- 20% of meer basofielen
- Toename leukocytose
- Persisterende trombopenie ($< 100 \cdot 10^9/L$)
- Persisterende trombocytose ($> 1000 \cdot 10^9/L$)

Beenmerg:

- 10-19% myeloblasten
- dysplasie
- opeenhopingen van kleine, abnormale megakaryocyten of megakaryoblasten

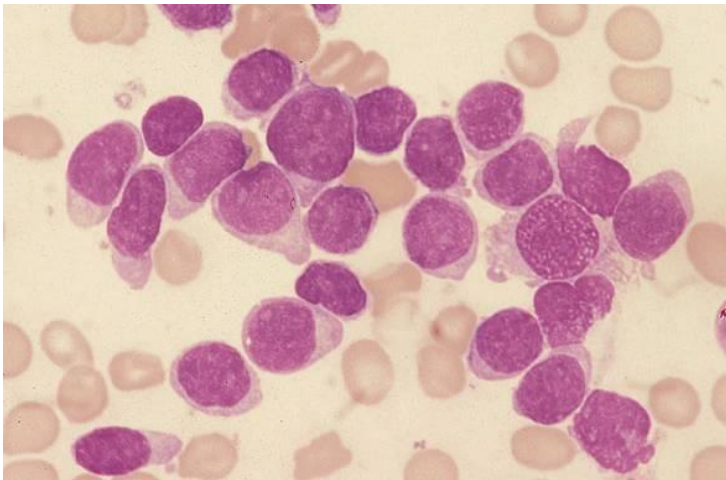
Overige:

- Vergroting milt
- Additionele cytogenetische afwijkingen
- Onvoldoende TKI-respons

CML-BP

Bloed:

- 20% of meer myeloblasten
- Lymfoblasten (ook < 10%!!)

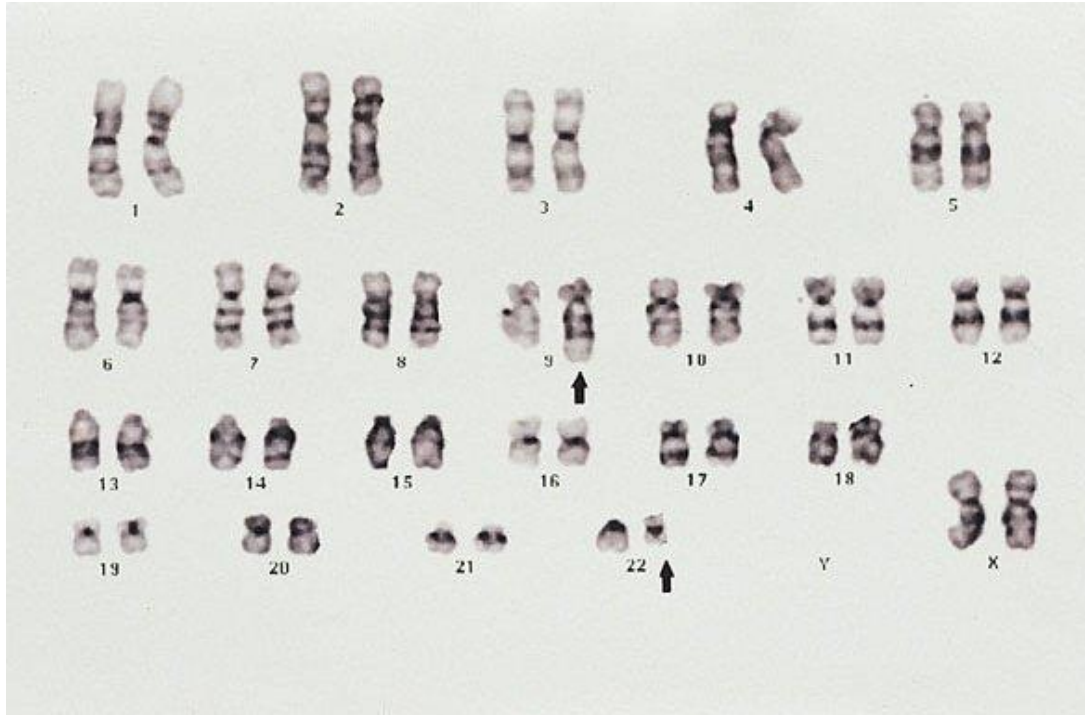


Beenmerg:

- 20% of meer myeloblasten
- toename van lymfoblasten
- Soms clusters van blasten
- 70% myeloid
- 30% lymfatisch!
- Extramedullaire blastenhaarden (liquor, chlorroom)
- Vaak secundaire cytogenetische en/of moleculaire afwijkingen

Chronisch myeloïde leukemie:

BCR::ABL1 altijd positief!



Cytogenetica:

- **t(9;22)(q34;q11)**
- **Philadelphia chromosoom (Ph+)**
- FISH: cryptisch BCR::ABL1
- Extra acryptfwijkingen

Moleculaire diagnostiek:

- qPCR/ddPCR
- Cryptisch **BCR::ABL1**
- BCR::BL1 transcript
- Kwantificeren ($< 10^{-4/5}$)
- ABL1 mutaties (T315I!)
- Sanger
- NGS

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

CML?

Telling BM:

3% erytroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocyten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erytropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserytropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte



Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL?
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytose: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS

2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- MDS/MPN met neutrofilie (atypische CML, aCML)
- MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T (MDS/MPN-RS-T)
- (Juveniele MML: JMML)
- MDS/MPN, U

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

CNL?

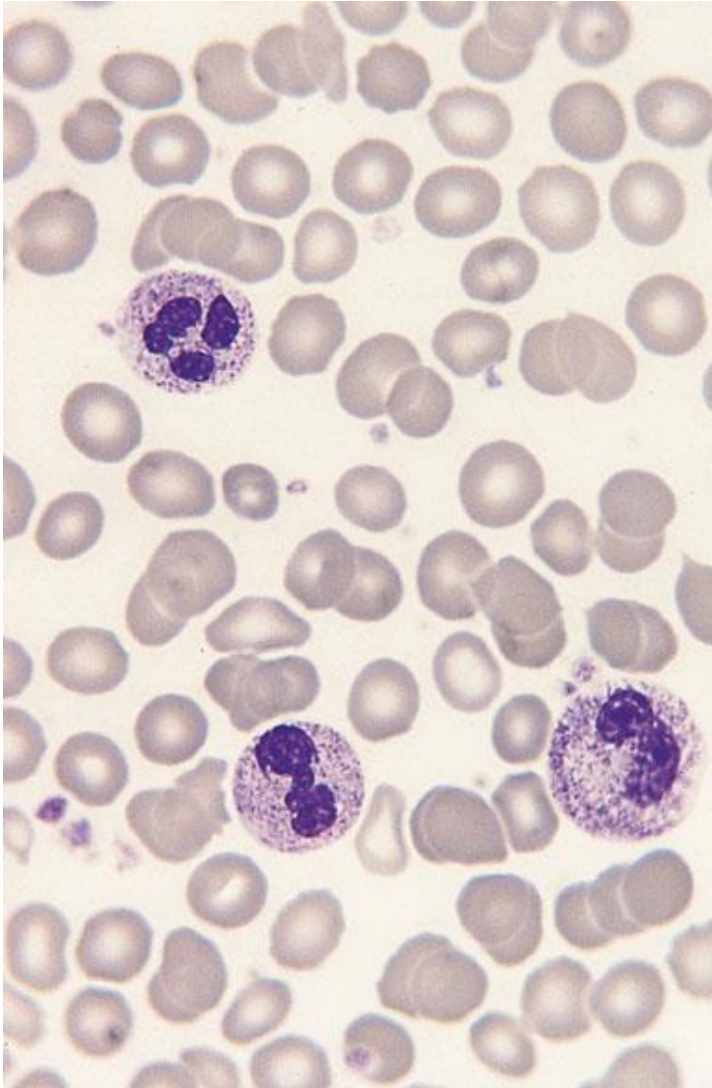
Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- Leuco $40 \times 10^9/L$
- Plt $110 \times 10^9/L$
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

Chronische neutrofielen leukemie, CNL



Bloed:

Sterke leucocytose:

- **persisterend $\geq 25 \cdot 10^9/L$ (≥ 3 maanden)**
- **met name granulocyten/staven ($\geq 80\%$) met toxische/grove korreling en sterk gecondenseerd kernchromatine**
- **$< 10\%$ voorstadia**
- **$< 1\%$ blasten**
- **weinig dysplasie**
- **Altijd BCR::BL1 negatief!**
- **CSF3R mutaties ($> 60\%$)!!**

Uiterst zeldzaam!

Hepatosplenomegalie

DD:

- **leukemoïde reactie**
- **CML met BCR-ABL1 en breukpunt e19a2/P230**

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

CNL?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- Leuco 40 x 10⁹/L
- **Plt 110 x 10⁹/L**
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - **Hypogranulatie**
 - **Enkele reusvormen**
 - **Enkele pseudo Pelger-Huet vormen**
 - **Geringe hypersegmentatie**
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt



Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL
- Polycythemia vera: PV?
- Essentiële trombocytose: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS

2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- MDS/MPN met neutrofilie (atypische CML, aCML)
- MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T (MDS/MPN-RS-T)
- (Juveniele MML: JMML)
- MDS/MPN, U

Polycythemia vera



PV

Bloed:

- **Hb ↑: > 11.5 mmol/L (m) of > 10.2 mmol/L (v)**
- **Vaak MCV ↓ (Fe gebrek)**
- **Lichte leukocytose (> 12.10⁹/L)**
- **Lichte basofilie**
- **Geringe linksverschuiving mogelijk**
- **Lichte trombocytose (> 400.10⁹/L)**

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

PV?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- MCV 85 fl
- Leuco $40 \times 10^9/L$
- Plt $110 \times 10^9/L$
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- Trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

PV?

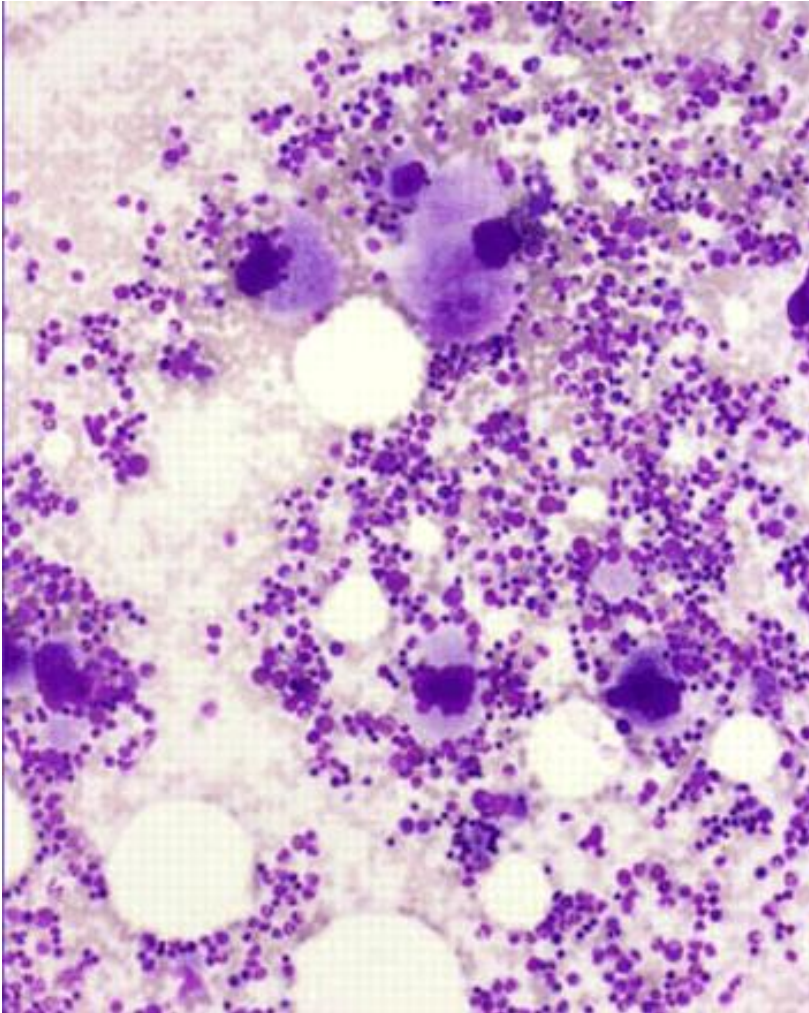
Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- MCV 85 fl
- Leuco $40 \times 10^9/L$
- Plt $110 \times 10^9/L$
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- Trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

PV



Beenmerg:

Panmyelose

Megakaryocyten:

- **Extreem grote**
- hypersegmentatie
- Sterke anisocytose
- Geen bizarre vormen
- Neiging tot clustering

Geen depotijzer

Geen dysplasie

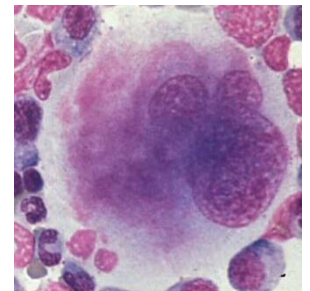
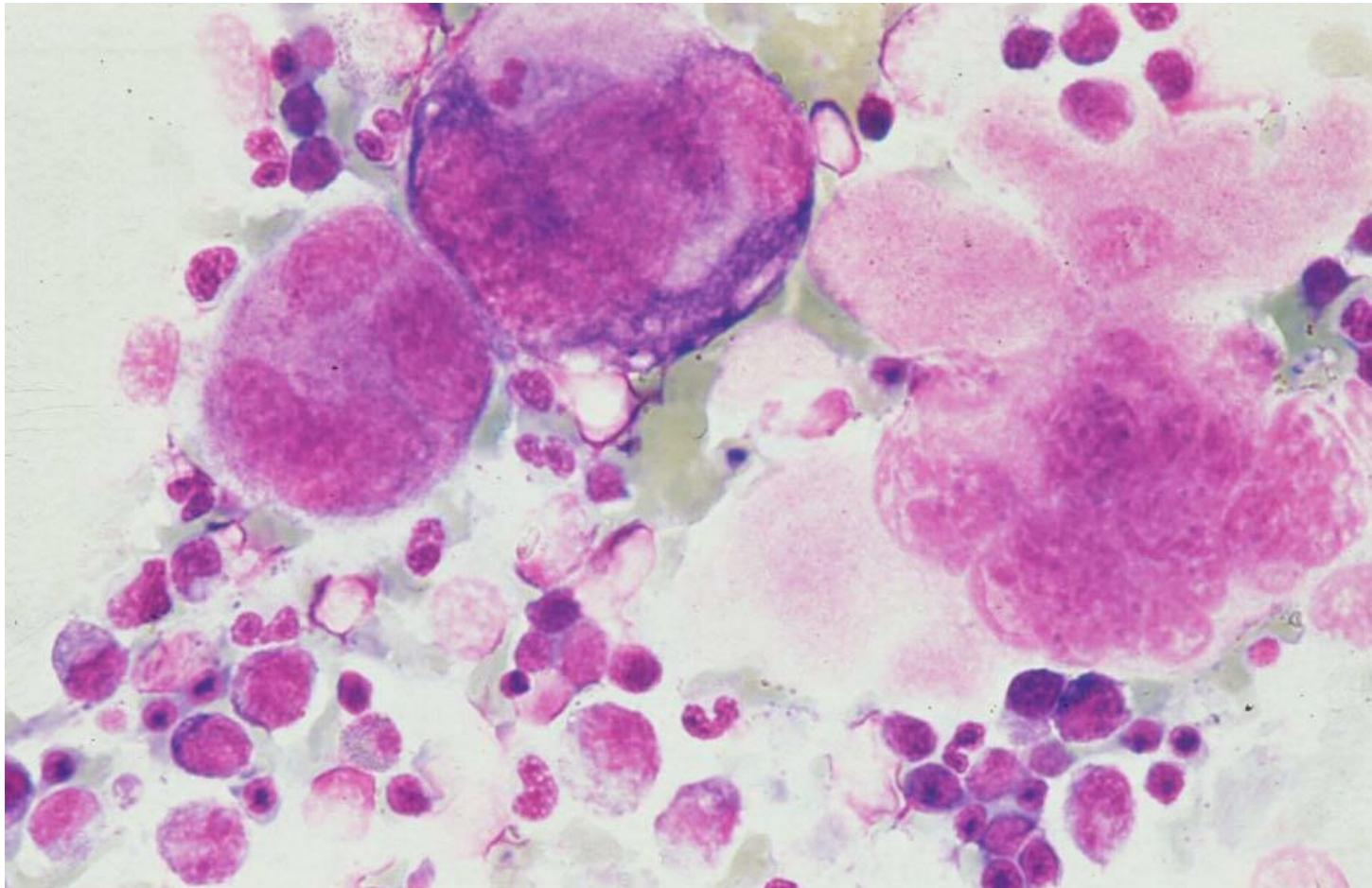
Reticuline/fibrine vezels toegenomen

Reactieve lymfoide follikels: 20%

Overig:

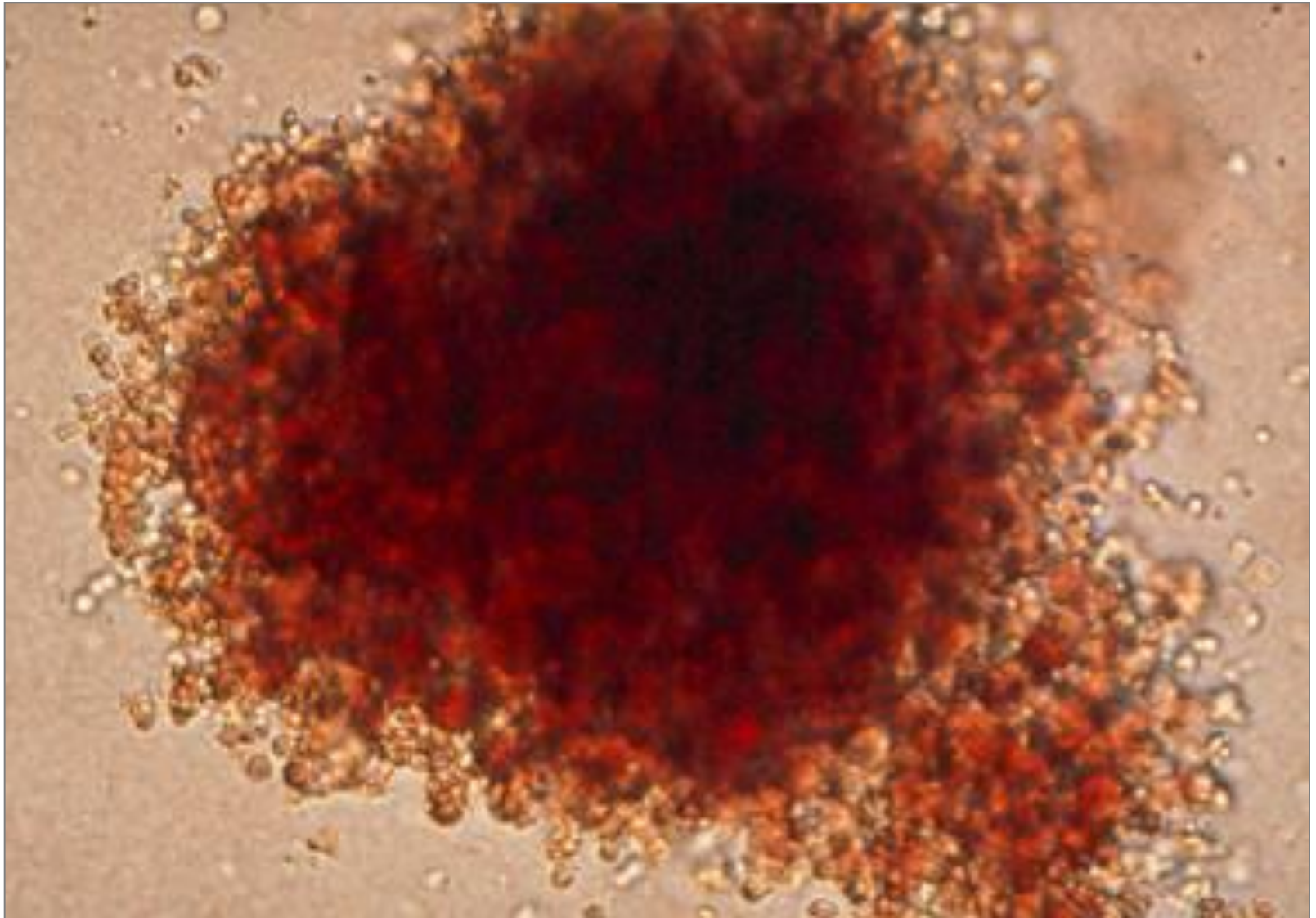
- **Grote milt**
- **Mesenteriaal trombose**
- **Minimale extramedullaire hematopoiese**
- **Verlaagd erythropoetine**
- **Spontane CFU-E groei**

PV: megakaryocyten (groot!!)



normaal

Kolonie van beenmergcellen. De kleur rood komt van de aanmaak van hemoglobine



WHO2017/2022 criteria voor PV

Major criteria:

- 1 Ht > 0,49 of Hb > 11,5 mmol/L (♂) of > 0,48 of 10,3 mmol/L (♀)
(of verhoogd erythrocytenvolume)
- 2 Botbiopt: hypercellulair met panmyelose (trilineaire hyperplasie) met rijpe grote megakaryocyten
- 3 > 95% JAK2 mutatie (V617F of exon12, vaak homozygoot),
geen BCR-ABL1

Minor criterium:

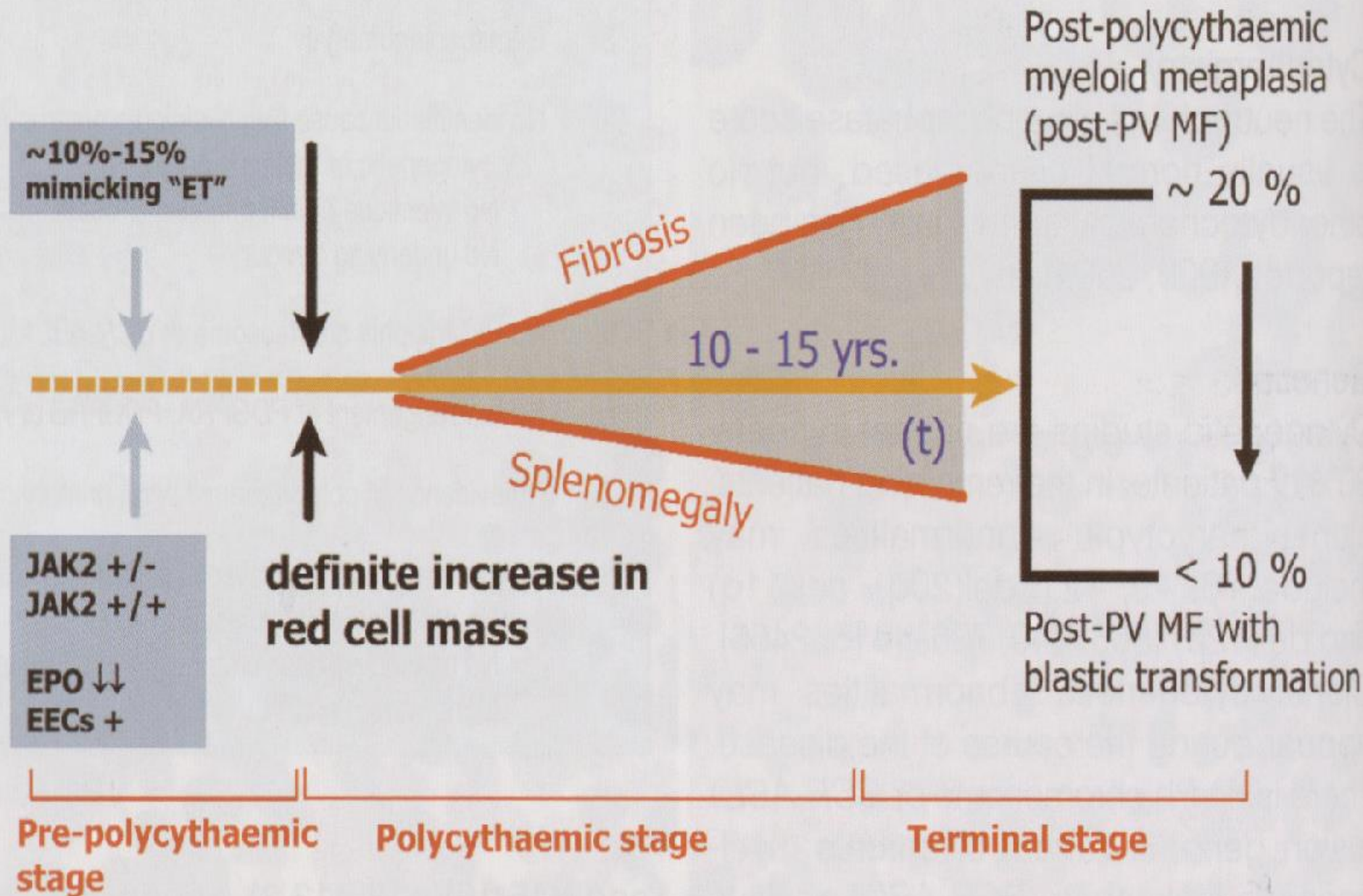
- 1 EPO-spiegels in serum verlaagd
(WHO2008: B2 Endogene vorming van erythroïde kolonies in vitro)

Diagnose PV:

Alle 3 major

Of eerste 2 major en minor criterium

Evolution → Manifestation → Transformation



Man, 65 jaar, forse splenomegalie

PV?

Telling BM:

3% erythroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocyten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erythropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserythropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten!!!!
 - Hypersegmentatie!!!!
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

PV?

Telling BM:

3% erytroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocyten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erytropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserythropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten!!!!
 - Hypersegmentatie!!!!
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte



Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL?
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytose: ET?
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS

2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1

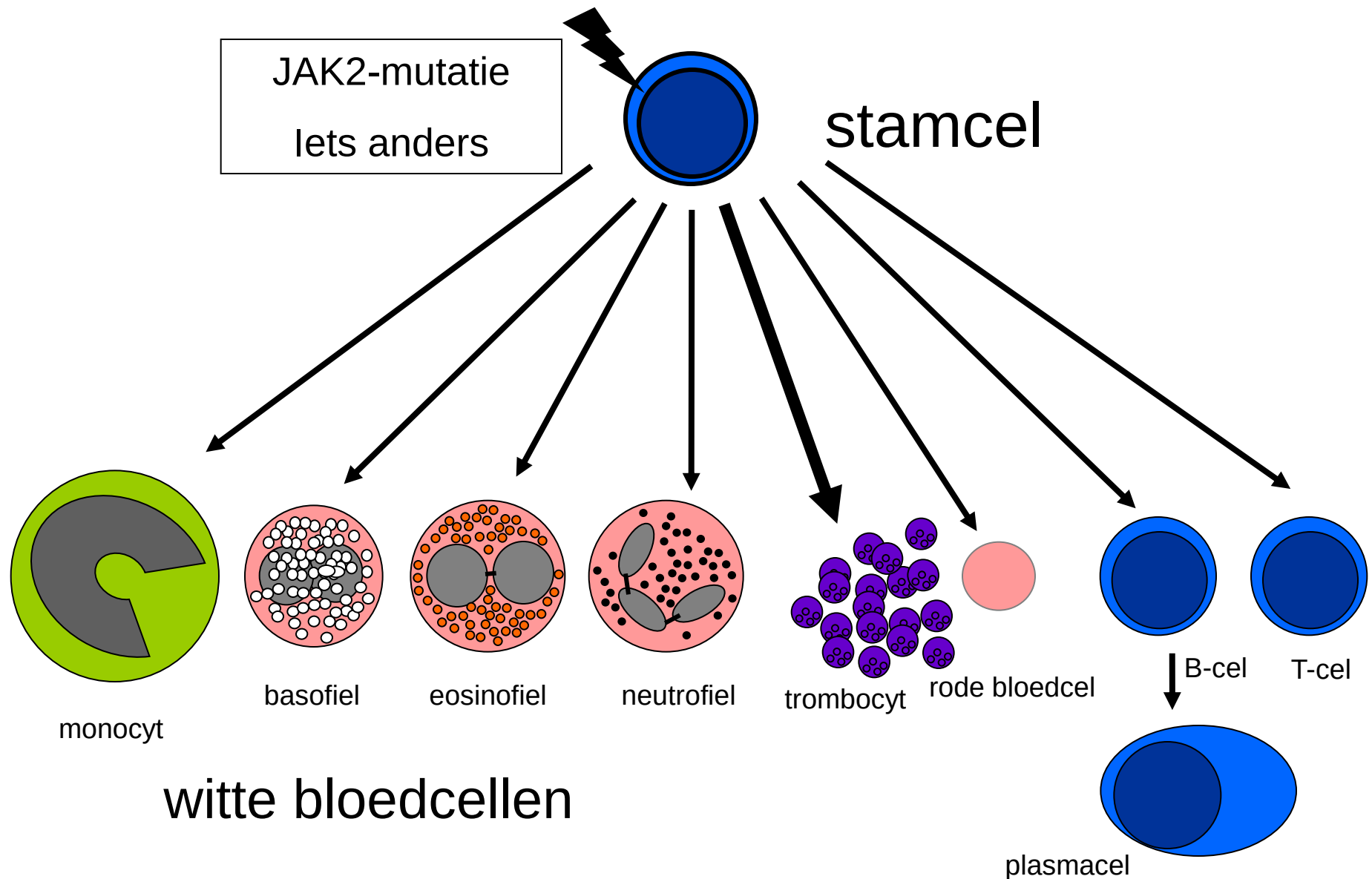
4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- MDS/MPN met neutrofilie (atypische CML, aCML)
- MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T (MDS/MPN-RS-T)
- (Juveniele MML: JMML)
- MDS/MPN, U

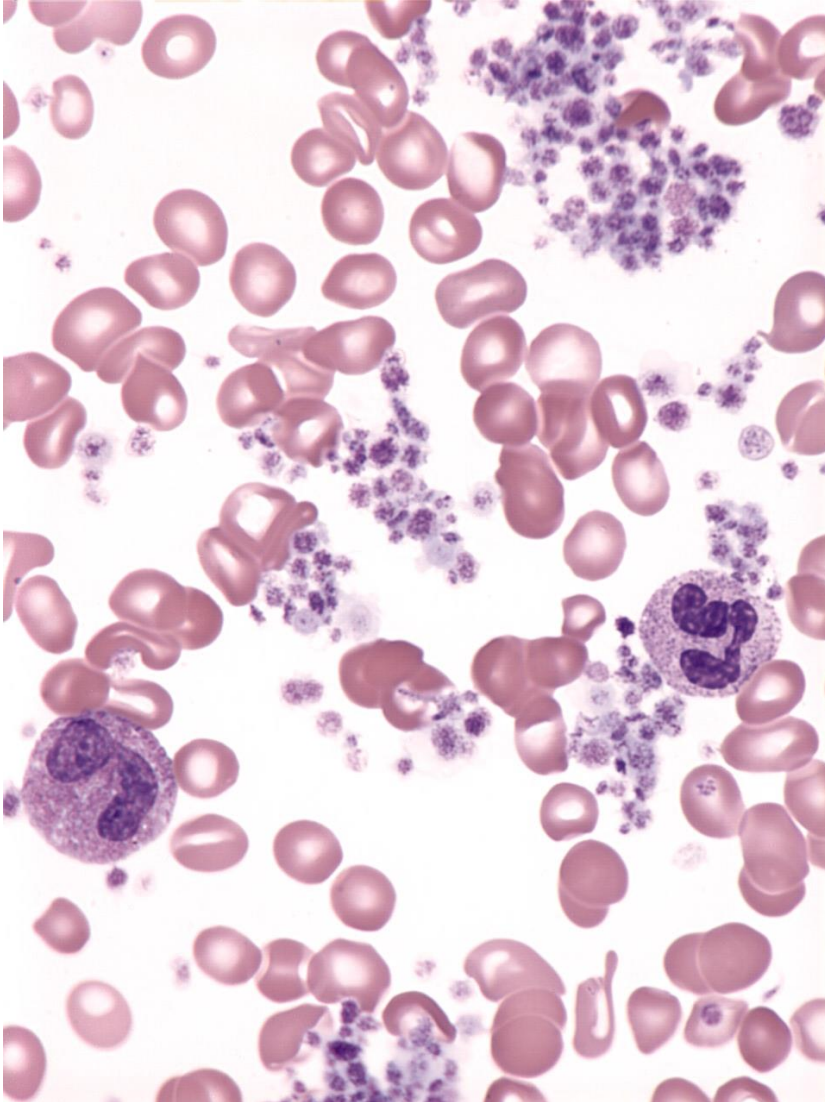
Essentiële trombocytemie (ET)



Bloedaanmaak bij ET



ET



Bloed:

Persisterende trombocytose met:

- > 6 maanden
- > $450 \times 10^9/L$ (was 600)!
- vaak veel aggregaten
- anisocytose
- sporadisch
macrotrombocyten
- JAK2 V617F mutatie (50%)
- CALR mutatie (40%)
- MPL mutatie (1%)
- Ander mutatie

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

ET?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- Leuco $40 \times 10^9/L$
- Plt $110 \times 10^9/L$
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- Trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

ET?

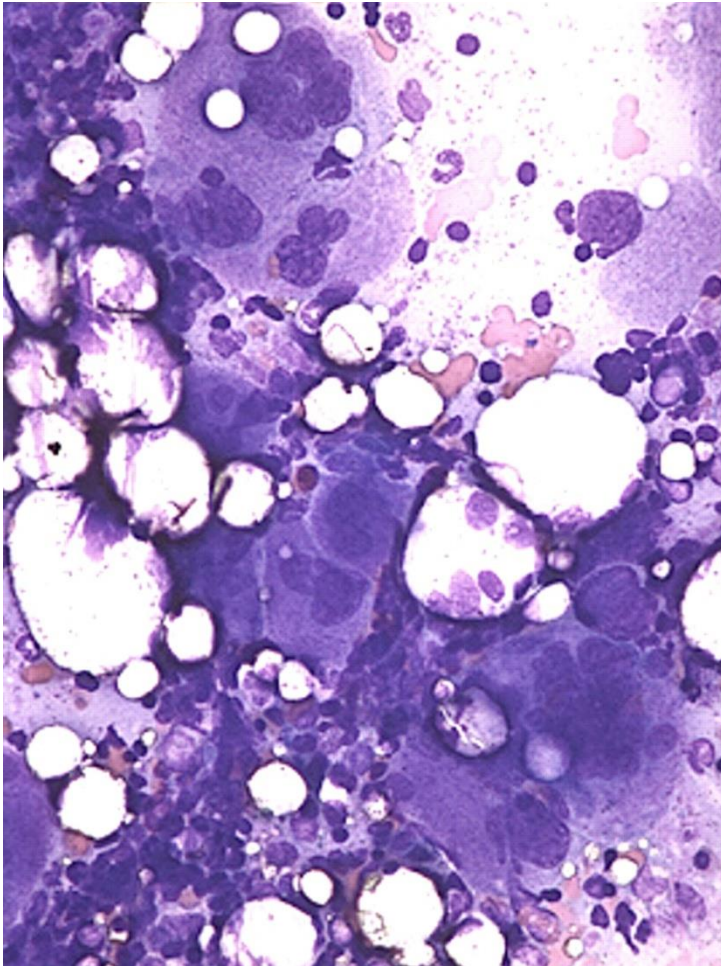
Telling Bloed:

- **Hb 5.8 mmol/L**
- **Leuco 40 x 10⁹/L**
- **Plt 110 x 10⁹/L**
- **Diff:**
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- **Erytrocyten:**
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- **Granulocyten:**
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- **Monocyten:**
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- **Trombocyten:**
 - Sporadisch macrotrombocyt

ET



Beenmerg:

Normocellulair

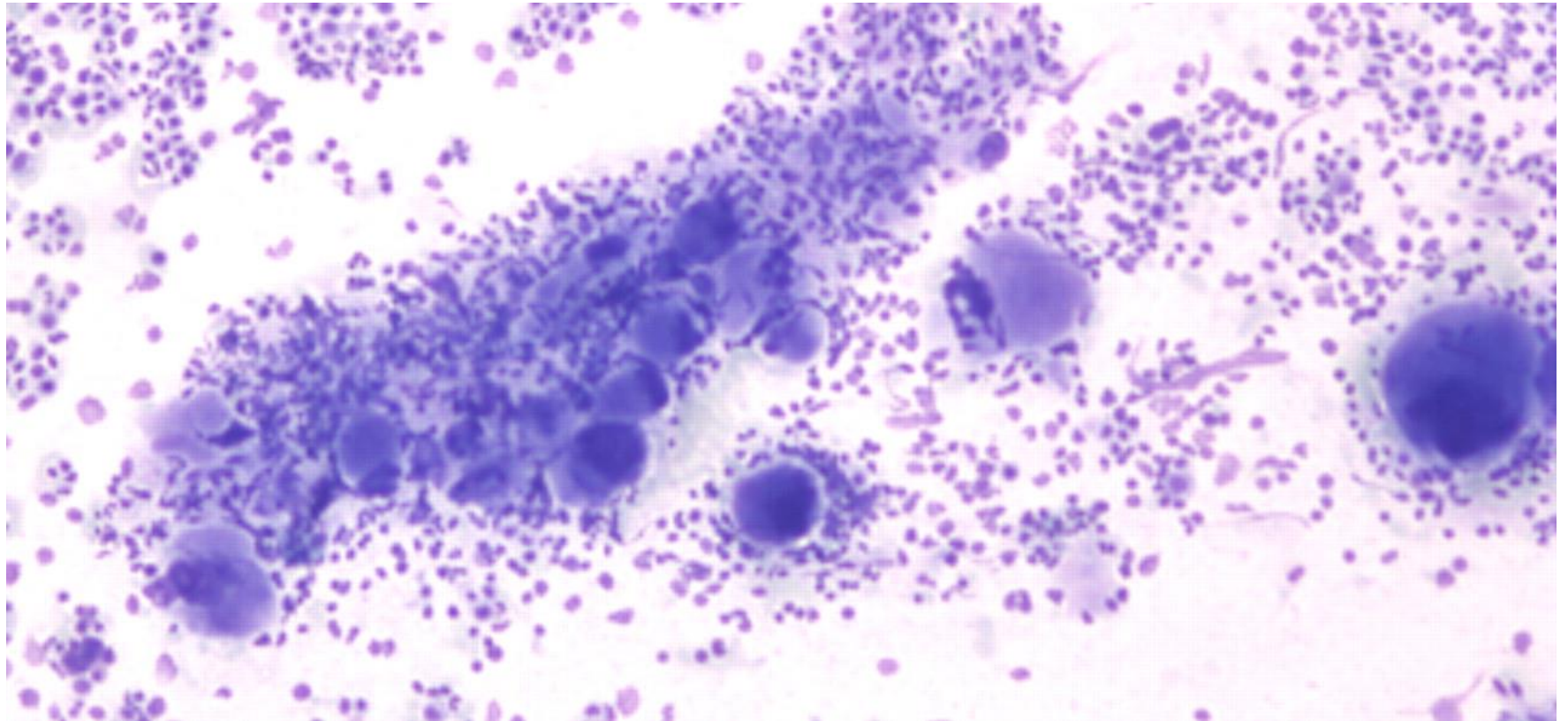
Megakaryopoiese:

- sterk toegenomen
- losse clustervorming
- grote megakaryocyten
- Hypersegmentatie
- **Vloeiende kernomtrek**
- **Geen fibrose**

Overig:

- **Splenomegalie ontbreekt vaak**
- **Uitsluiten:**
 - reactief (o.a. ijzergebrek)
 - andere MPN
 - MDS

ET



WHO2017 criteria voor ET (onveranderd in 2022)

Major criteria:

- 1 PLT > 450 x 10⁹/L
- 2 Botbiopt: proliferatie van **alleen** (rijpe, gehypersegmenteerde) **megakaryocyten en zeer weinig toename van reticuline**
- 3 Geen BCR::ABL1 of andere myeloïde aandoening (m.n. geen PV en PMF)
- 4 JAK2, CALR, of MPL mutatie

Minor criterium:

Andere mutatie of geen reactieve trombocytose

Diagnose ET:

Alle 4 major criteria

Of 3 major en minor criterium

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

ET?

Telling BM:

3% erythroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocysten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erythropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserythropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

ET?

Telling BM:

3% erytroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocysten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erytropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserytropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte



Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL?
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytose: ET
- Primaire myelofibrose: PMF?
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS

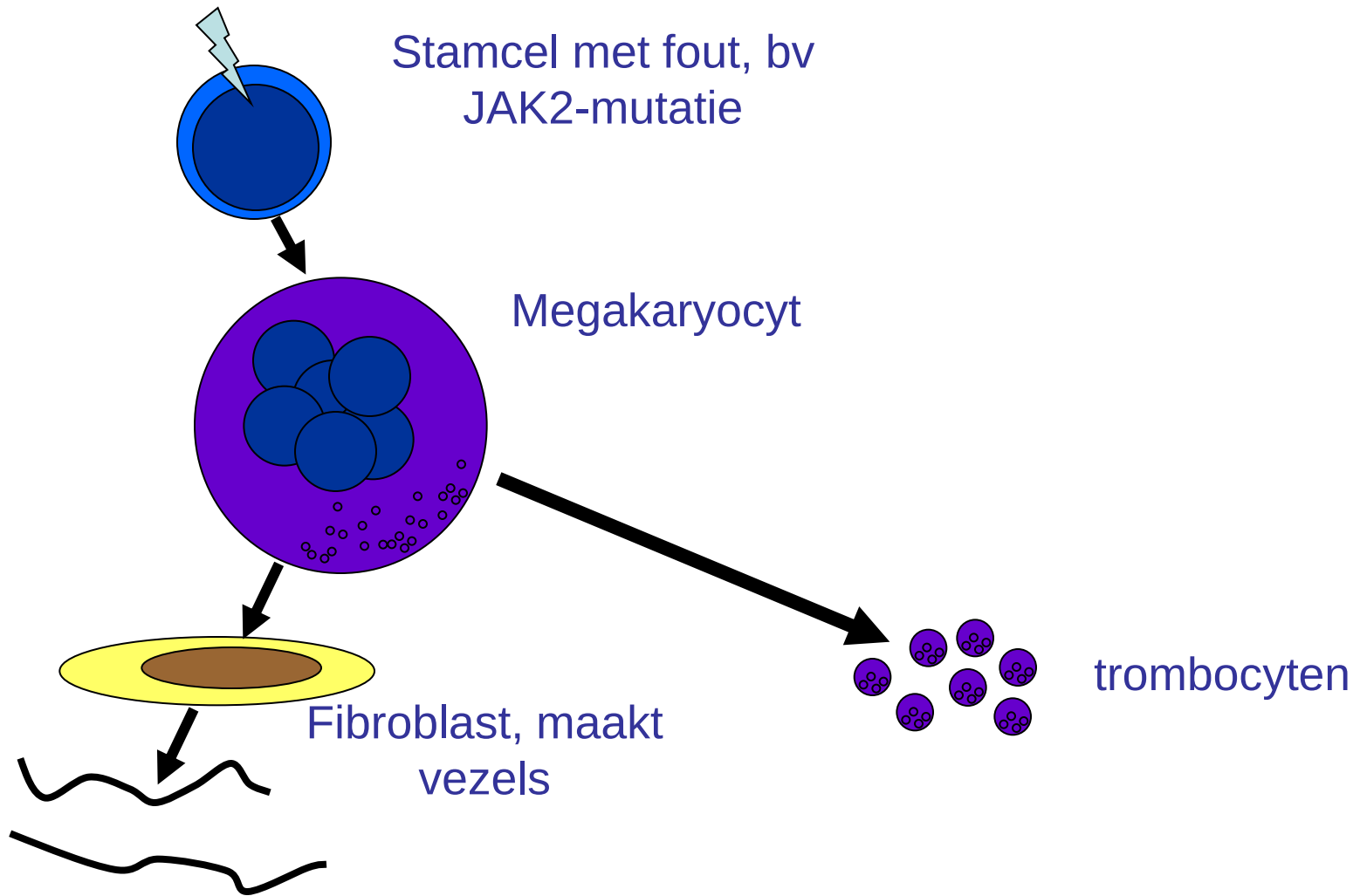
2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- MDS/MPN met neutrofilie (atypische CML, aCML)
- MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T (MDS/MPN-RS-T)
- (Juveniele MML: JMML)
- MDS/MPN, U

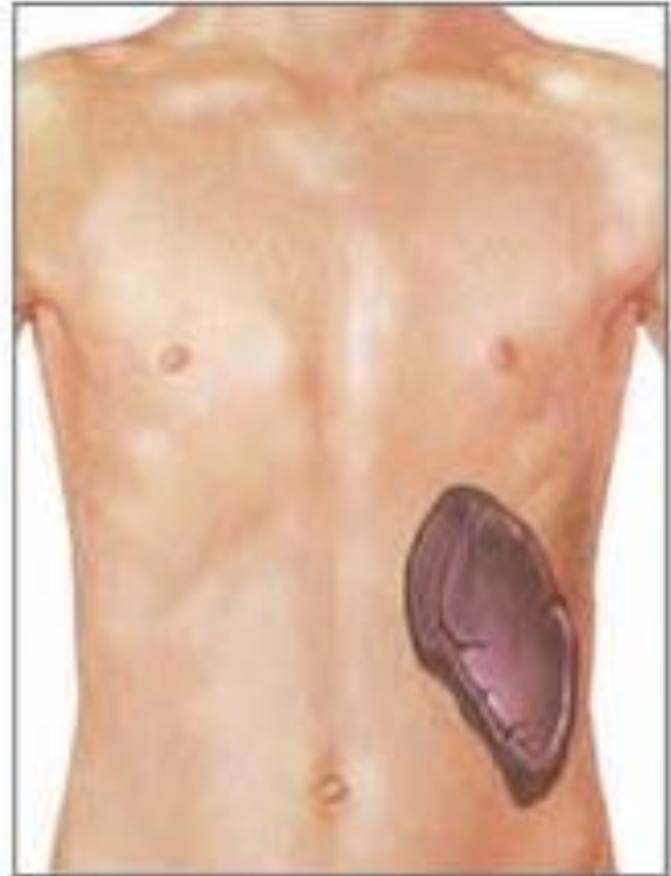
Model hoe myelofibrose kan ontstaan



de milt



normaal

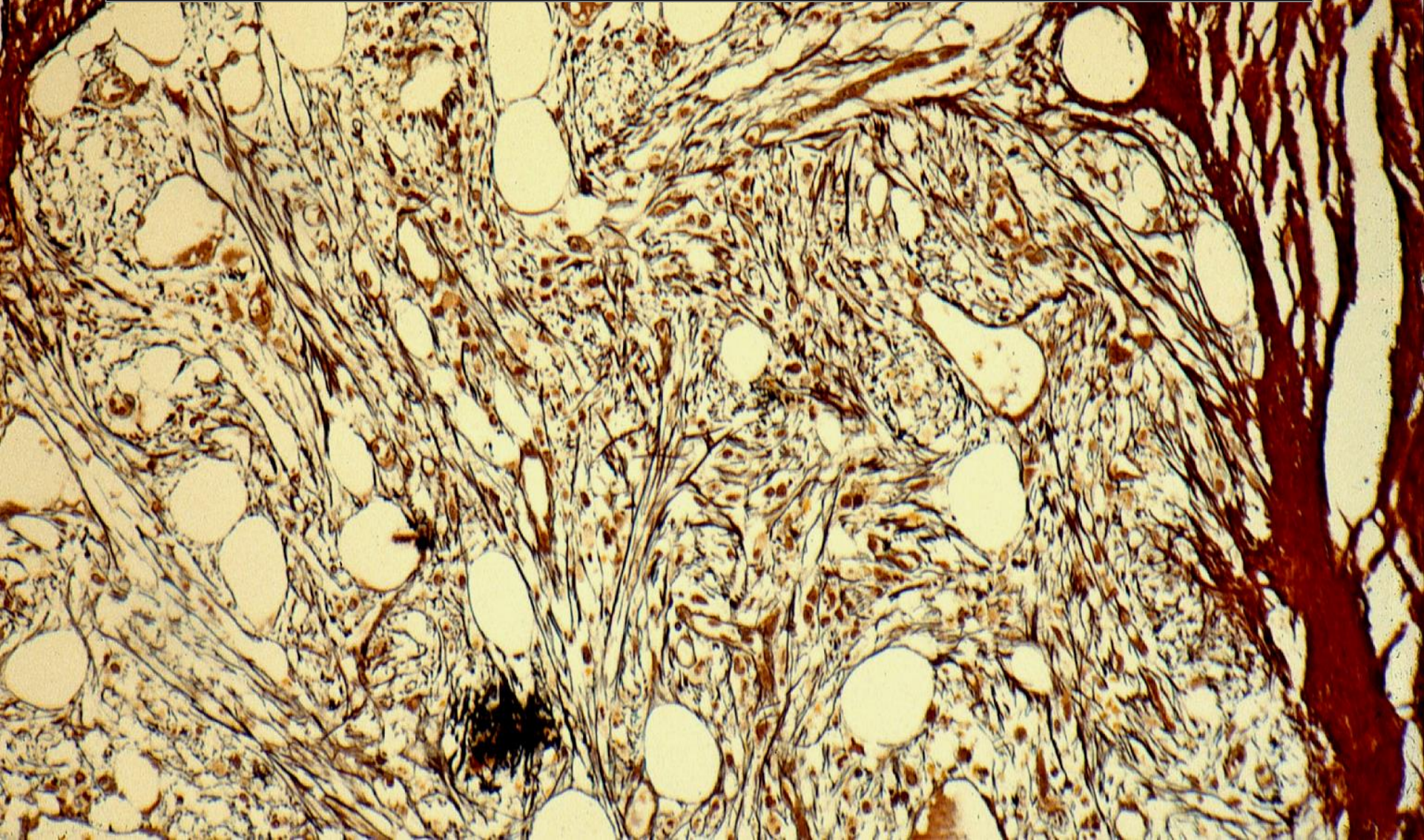


vergroot

In uitzonderlijke gevallen kan de
milt bij myelofibrose extreem
groot worden



Eindstadium myelofibrose: al het normale
beenmerg is vervangen door vezels



PMF

Hypercellulaire fase

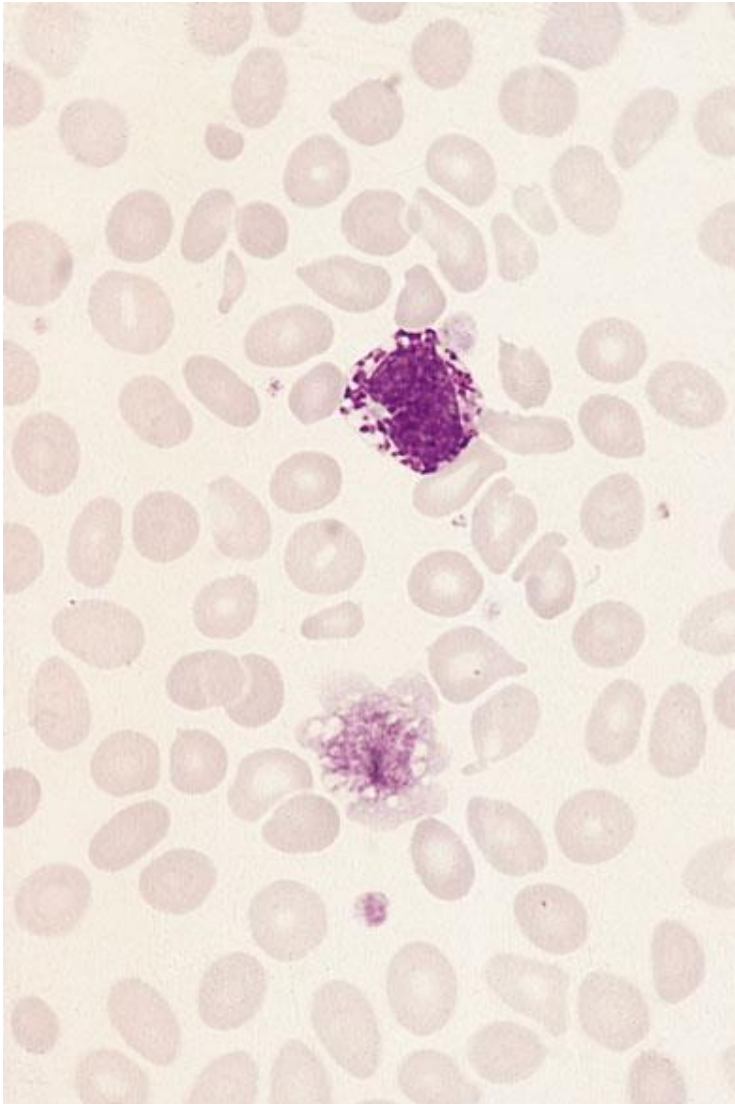


1. Spent fase (PPMM):

- Bloed:

- Leukoerythroblastose
- Poikilocyten
- Traandruppelcellen
- Sterk afwijkende trombocyten

Primaire myelofibrorose (PMF)



Bloed:

Anemie met:

- poikilocytose
- traandruppelcellen
- elliptocyten
- erytroblasten

Leukocytose wisselend met enkele voorstadia, soms ook blasten

Leuko-erytroblastose

Trombocytose met sterke atypie:

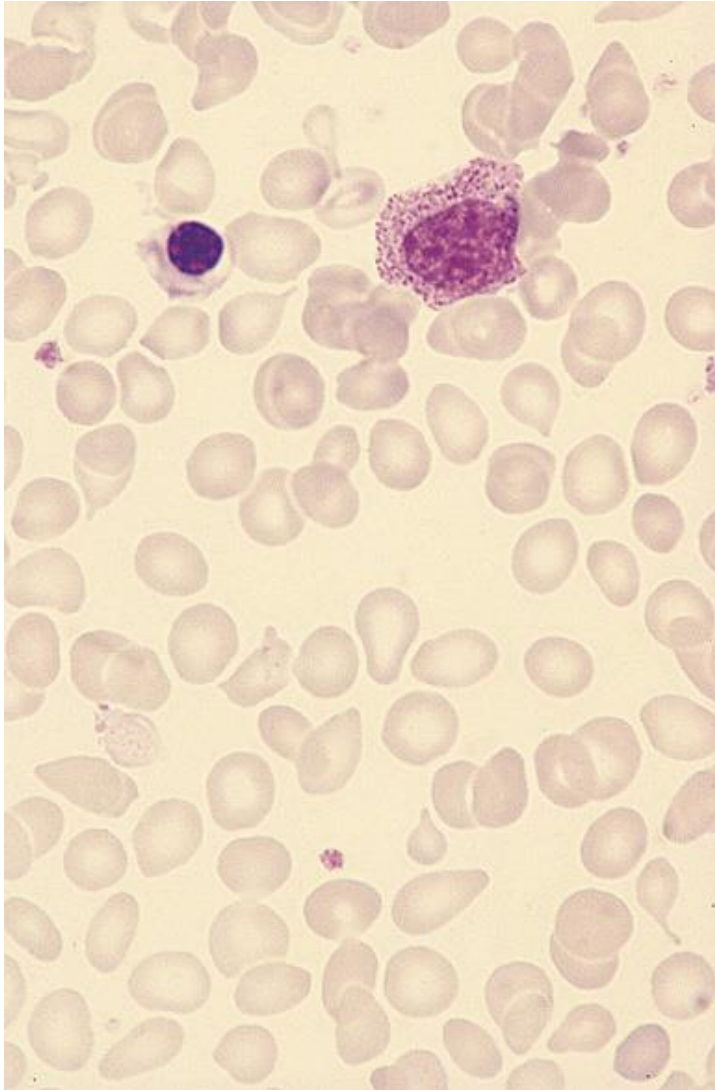
- sterke anisocytose
- macrotrombocyten
- ontkorreling
- Megakaryocytenkernresten

JAK2 V617F mutatie (50%)

CALR mutatie (40%)

MPL mutatie (5%)

PMF



Bloed:

Leuko-erythroblastose:

- voorstadia
- erythroblasten

Traandruppelcellen

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

PMF?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- Leuco $40 \times 10^9/L$
- Plt $110 \times 10^9/L$
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyten
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

PMF?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- **Leuco 40 x 10⁹/L**
- Plt 110 x 10⁹/L
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- **Erytrocyten:**
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- **Granulocyten:**
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- **Monocyten:**
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- **trombocyten:**
 - **Sporadisch** macrotrombocyt

PMF

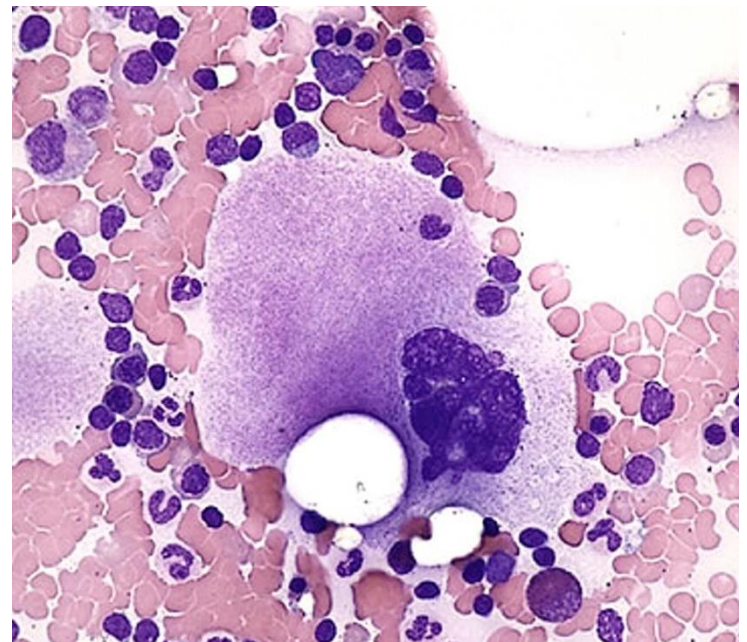
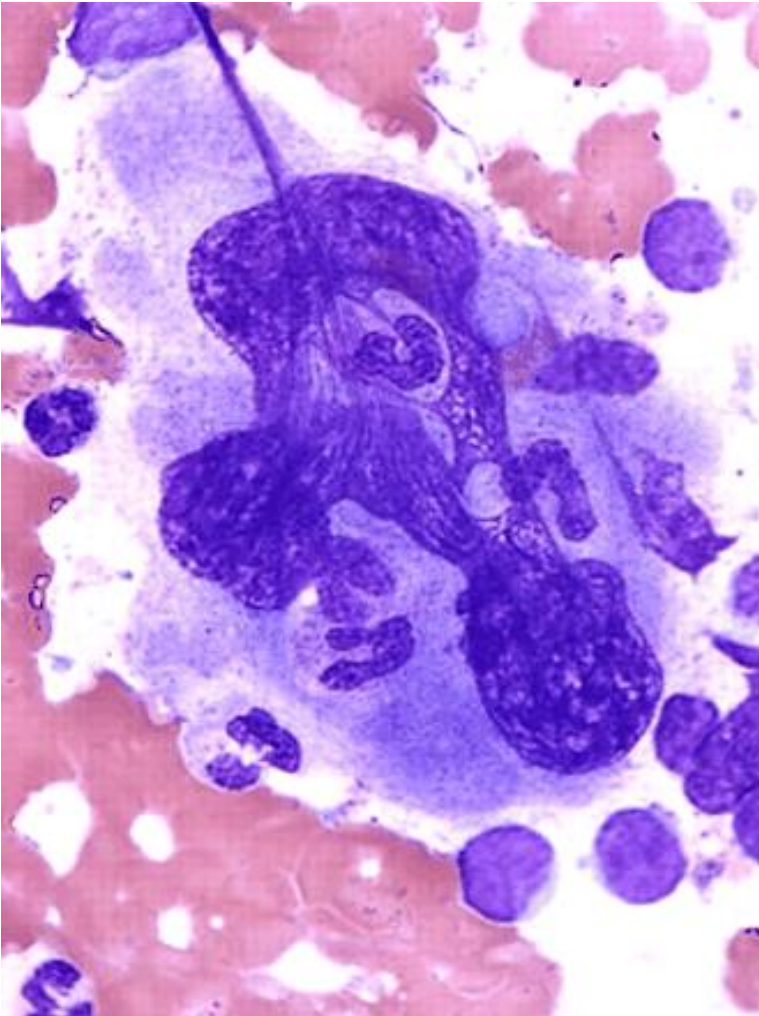
Beenmerg:

Megakaryocyten:

groot

bizarre vormen

(emperipolesis)



PMF

Beenmerg:

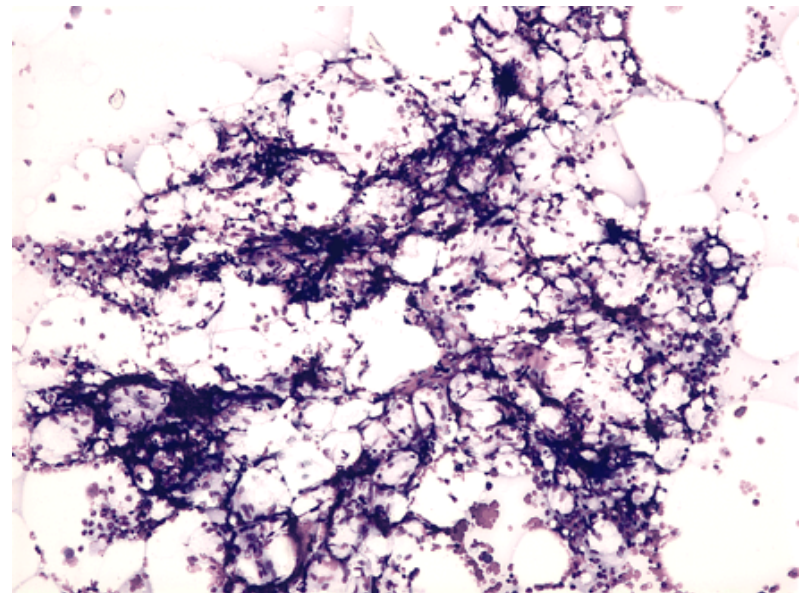
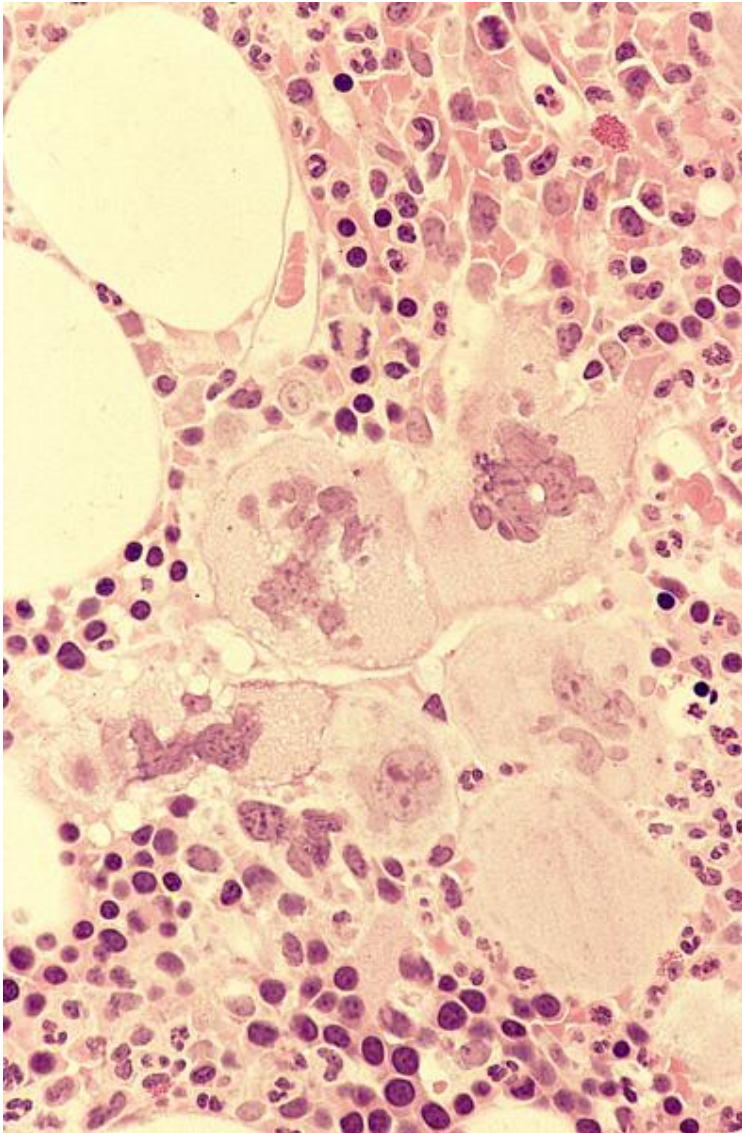
Celrijkdom ↓

Megakaryocyten:

in hechte clusters

groot

bizarre vormen



WHO2017 criteria voor pre-PMF

Major criteria:

- 1 Botbiopt: proliferatie en atypie van megakaryocyten en **geringe toename van reticuline fibrose**, vaak ook **toename van de granulopoïese**, maar **afname van de erytropoïese**
- 2 Uitsluiten: geen BCR::ABL1 of andere myeloïde aandoening (m.n. geen PV en overt PMF)
- 3 JAK2, CALR, MPL of andere mutatie of uitsluiten andere oorzaken (infectie, auto-immuunziekte, ACD, HCL, metastase, toxisch; bestraling, benzeen)

Minor criterium: bij herhaling gevonden:

- 1 Leucocytose $> 11 \times 10^9/L$
- 2 Verhoogd LDH
- 3 Anemie e.c.i.
- 4 Palpabele splenomegalie

Diagnose pre-PMF:

Alle 3 major criteria en minimaal 1 minor criterium

WHO2017 criteria voor overt PMF

Major criteria:

- 1 **Botbiopt: proliferatie en atypie van megakaryocyten en sterke toename van reticuline en/of collageen fibrose, extramedullaire hematopoiese en soms is er osteosclerose**
- 2 **Uitsluiten: geen BCR::ABL1 of andere myeloide aandoening**
- 3 **JAK2, CALR, MPL of andere mutatie of uitsluiten andere oorzaken (infectie, auto-immuunziekte, ACD, HCL, metastase, toxisch; bestraling, benzeen)**

Minor criterium: bij herhaling gevonden:

- 1 **Leucocytose $> 11 \times 10^9/L$**
- 2 **Verhoogd LDH**
- 3 **Anemie e.c.i.**
- 4 **Palpabele of zichtbare splenomegalie**
- 5 **Leuco-erythroblastair bloedbeeld**

Diagnose overt PMF:

Alle 3 major criteria en minimaal 1 minor criterium

Post-PV MF

Required criteria

1. Documentation of previous diagnosis of WHO-defined PV
2. Bone marrow fibrosis grade 2-3

Additional criteria (2 required)

1. Anemia or sustained loss of either phlebotomy or cytoreductive treatment
2. Leukoerythroblastic peripheral blood picture
3. Increasing splenomegaly
4. Development of > 10% weight loss in 6 months, night sweats or unexplained fever >37.5 °C (>1 required)

Post-ET MF

Required criteria

1. Documentation of previous diagnosis of WHO-defined ET
2. Bone marrow fibrosis grade 2-3

Additional criteria (2 required)

1. Anemia or ≥ 2 g/dL decrease from baseline Hb level
2. Leukoerythroblastic peripheral blood picture
3. Increasing splenomegaly
4. Increased LDH
5. Development of a/weight loss, b/ night sweats or c/ unexplained fever (>1 required)

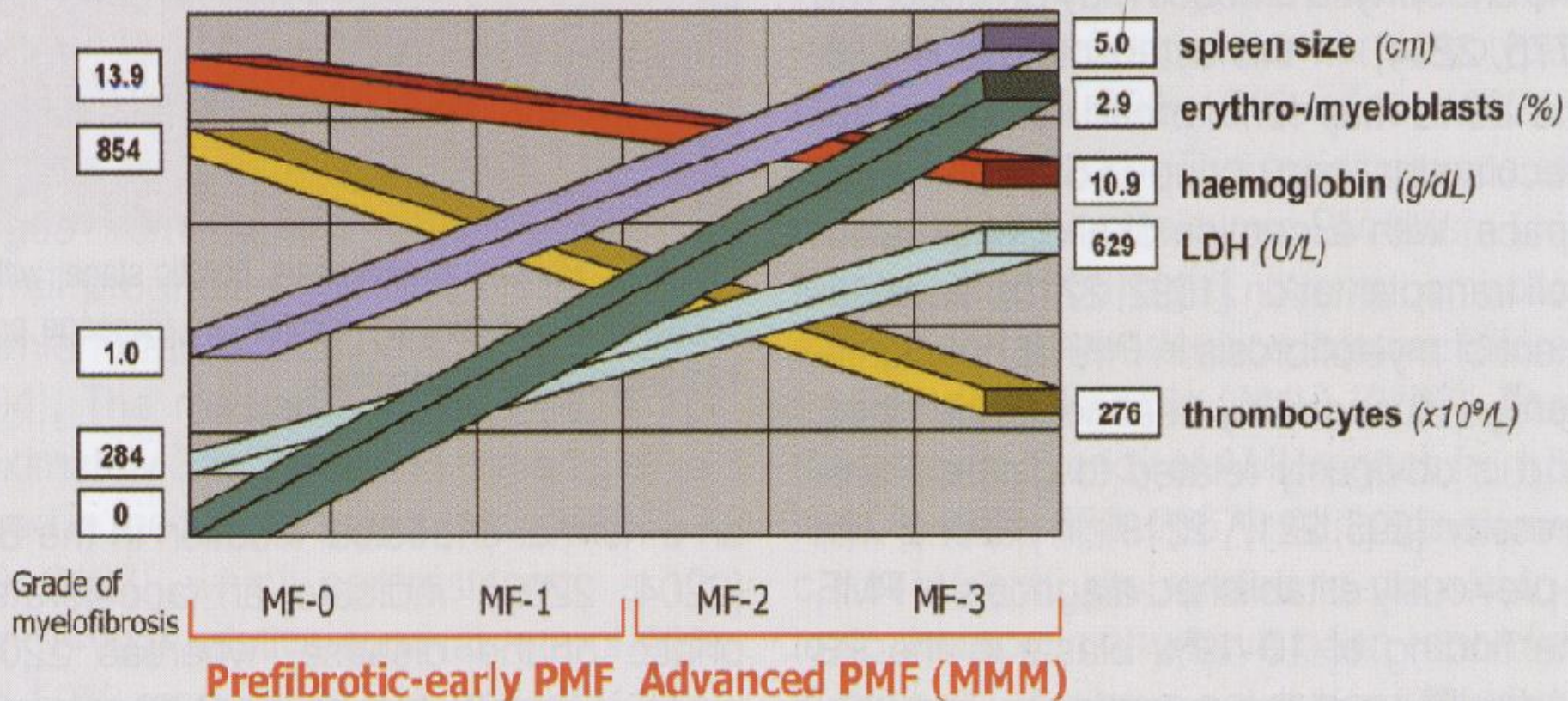
Evolution → Manifestation → Transformation

initial
stage

reticulin → collagen fibrosis → osteosclerosis

(t)

PMF blast phase
BM -insufficiency



Overige mutaties in MPN

- *TET2*, ***ASXL1****, *DNMT3A*: > 50%
- Splice genen: ***SRSF2***, *SF3B1*, ***U2AF1***, *ZRSR2*
- Rest: ***EZH2***, ***IDH1/2***, *CBL*, *KRAS*, *NRAS*, *STAG2*, *TP53*

* : poor risk in PMF

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

PMF?

Telling BM:

3% erytroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocyten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erytropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserytropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

PMF?

Telling BM:

3% erythroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocyten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erythropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserythropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte



Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL?
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytemie: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (CEL)? (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS

2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1 en andere?

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- MDS/MPN met neutrofilie (atypische CML, aCML)
- MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T (MDS/MPN-RS-T)
- (Juveniele MML: JMML)
- MDS/MPN, U

ICC: Myeloïde/lymfoïde neoplasmata met eosinofilie en tyrosine kinase gen fusies (MLN-TK)

Arber et al., Blood:2022;140(11):1200-1228

TK gene	Most common fusion	Partner genes/ variants	Typical clinical and BM manifestations	Targeted therapy
<i>PDGFRA</i>	Cryptic deletion at 4q12/ <i>FIP1L1::PDGFRA</i>	<i>CDK5RAP2</i> ; <i>STRN</i> ; <i>KIF5B</i> ; <i>TNKS2</i> ; <i>ETV6</i> , <i>BCR</i>	Common: CEL-like BM with frequent extramedullary involvement Others: B-ALL/LL, AML or mast cell proliferations	Excellent response to TKI
<i>PDGFRB</i>	t(5;12)(q32;p13.2)/ <i>ETV6::PDGFRB</i>	>30 partners, cryptic	Common: CEL-like or monocytosis with eosinophilia Others: ALL/LL, AML or mast cell proliferations	Excellent response to TKI
<i>FGFR1</i>	t(8;13)(p11.2;q12.1)/ <i>ZMYM2::FGFR1</i>	15 other partners including <i>BCR</i>	Common: Extramedullary T-ALL/LL with BM MPN-like or blast phase of MPN; Others: B-ALL/LL, myeloid sarcoma, AML or MPAL	High rate of response to FGFR inhibitor such as pemigatinib, especially for cases in chronic phase
<i>JAK2</i>	t(8;9)(p22;p24.1)/ <i>PCM1::JAK2</i>	<i>ETV6</i> and <i>BCR</i>	Common: MPN or MDS/MPN-like BM with eosinophilia Others: B- and T-ALL/LL with BM MPN	Limited responses to ruxolitinib
<i>FLT3</i>	t(12;13)(p13.2;q12.2)/ <i>ETV6::FLT3</i>	<i>ZMYM2</i> , <i>TRIP11</i> , <i>SPTBN1</i> , <i>GOLGB1</i> , <i>CCDC88C</i> , <i>MYO18A</i> , <i>BCR</i>	T-ALL/LL or myeloid sarcoma with CEL-like or MDS/MPN BM features	Various responses to specific FLT3 inhibitors
<i>ETV6::ABL1</i>	t(9;12)(q34.1;p13.2)/ <i>ETV6::ABL1</i>	Unknown	CML-like with frequent eosinophilia in chronic or blast phase	Various responses to second generation TKI

WHO5: Myeloide/lymfoide neoplasmata met eosinofilie en tyrosine kinase gen fusies (**MLN-TK**) Khourty et al., Leukemia 2022

Table 11

Genetic abnormalities defining myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions.

PDGFRA rearrangement

PDGFRB rearrangement

FGFR1 rearrangement

JAK2 rearrangement

FLT3 rearrangement

ETV6::ABL1 fusion

Other defined tyrosine kinase fusions:

ETV6::FGFR2; ETV6::LYN; ETV6::NTRK3; RANBP2::ALK; BCR::RET; FGFR1OP::RET



Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL?
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytemie: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (CEL)? (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS

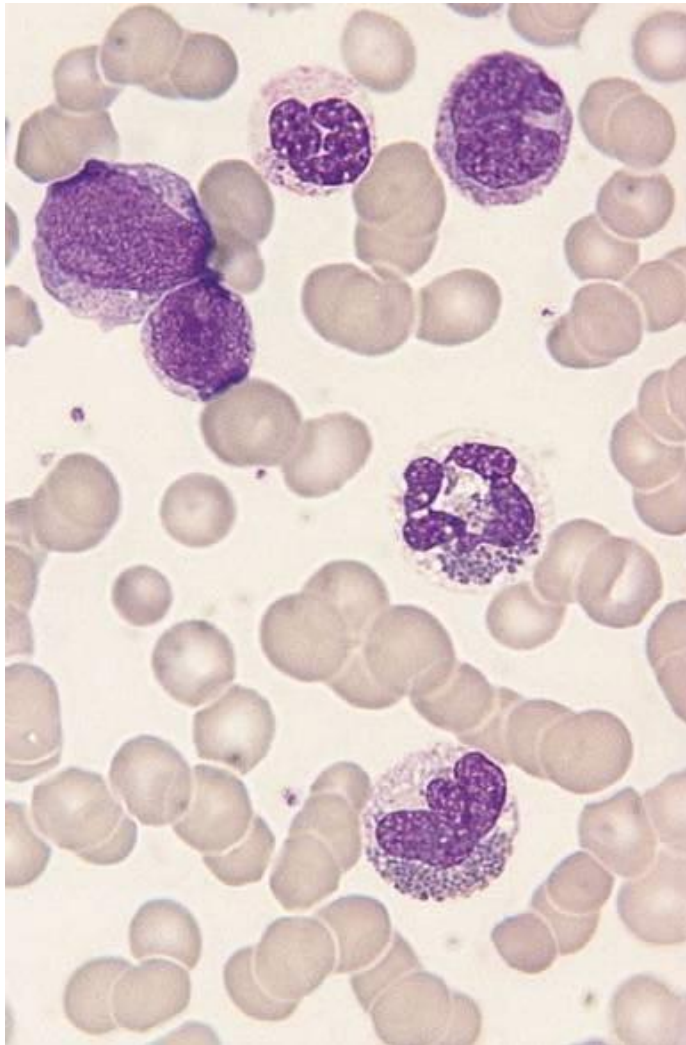
2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1 en andere

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- MDS/MPN met neutrofilie (atypische CML, aCML)
- MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T (MDS/MPN-RS-T)
- (Juveniele MML: JMML)
- MDS/MPN, U

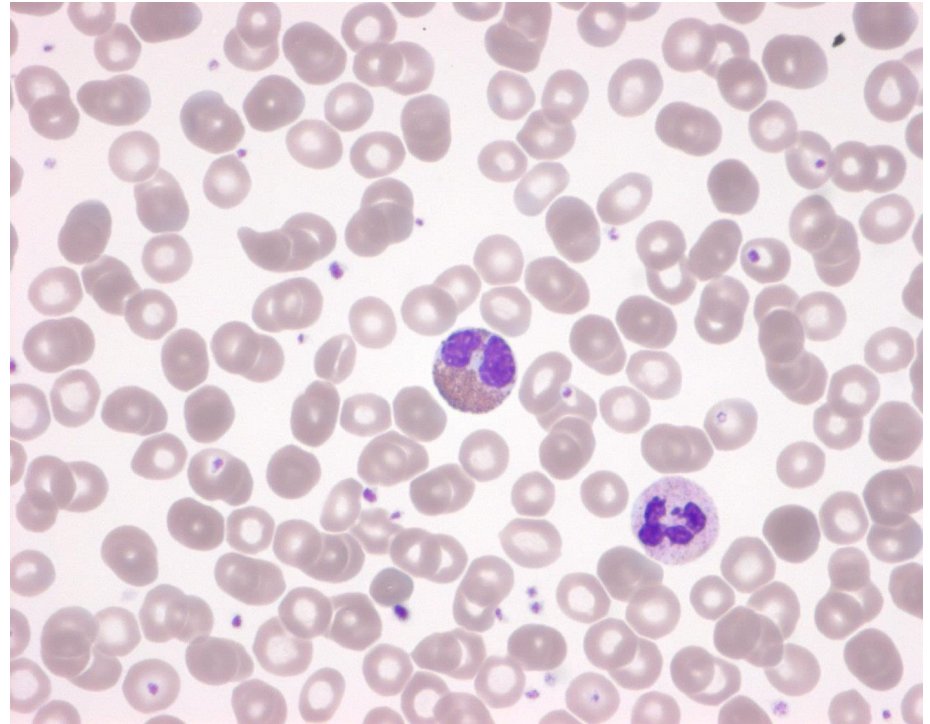
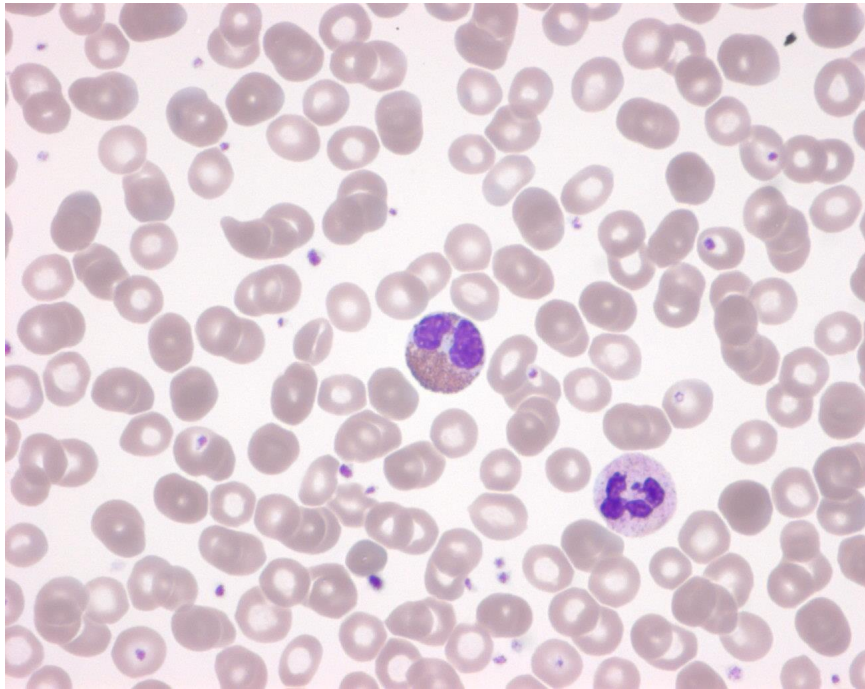
Chronische eosinofiele leukemie (CEL) Hypereosinofiel syndroom (HES)



Bloed:

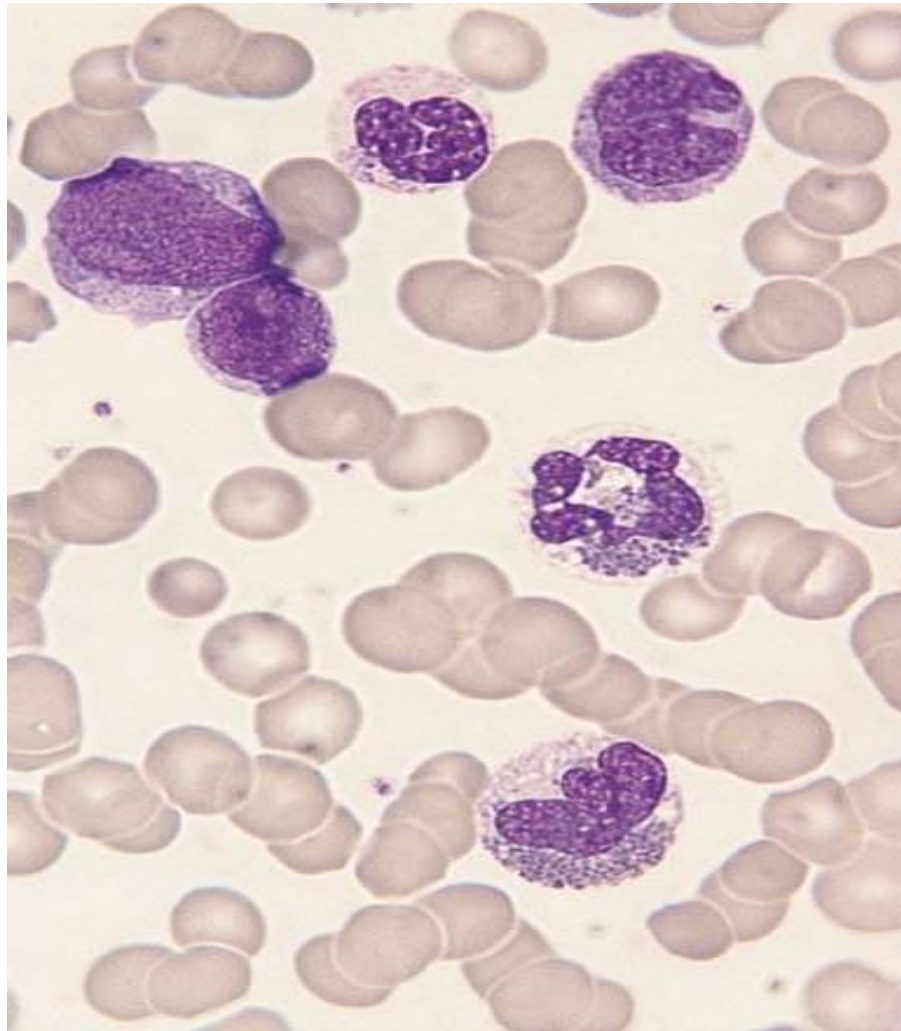
- Eosinofilie: $> 1.5 \times 10^9/L$ en $> 10\%$ en > 6 maanden
- **Afwijkende eo's**
- Vaak $\uparrow$ neutro's/mono's/baso's
- **Uitsluiten !:**
 - allergie
 - parasiet
 - longaandoening
 - andere MPN
 - T-cel maligniteit
 - AML met inv(16)/t(16;16) [M2eo of M4eo]
 - PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2 of andere
 - Systemische mastocytose

Normale eosinofielen

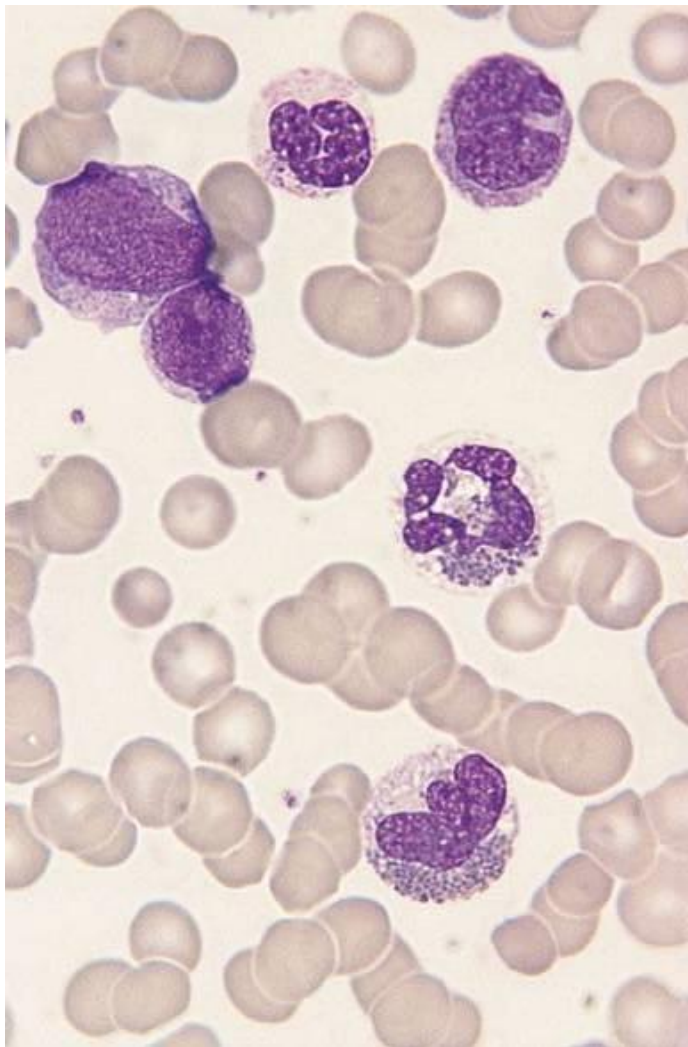


Afwijkende eosinofielen





Chronische eosinofiele leukemie (CEL) Hypereosinofiel syndroom (HES)



Bloed:

- Eosinofilie: $> 1.5 \times 10^9/L$ en $> 10\%$ en > 6 maanden
- **Afwijkende eo's**
- Vaak $\uparrow$ neutro's/mono's/baso's
- **Uitsluiten !:**
 - allergie
 - parasiet
 - longaandoening
 - andere MPN
 - **T-cel maligniteit**
 - AML met inv(16)/t(16;16) [M2eo of M4eo]
 - PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2 of andere
 - Systemische mastocytose

Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in Idiopathic Eosinophilia

Simon et al., NEJM 1999

- 60 patienten met eosinofilie:
- 16 afwijkend immunofenotype (bloed)
- 8 clonale TCR herrangschikking
- 4 uiteindelijk T-NHL of Sézary

Lymphocyte Variant Hypereosinophilic Syndromes (**L-HES**)

Roufosse et al., Immunol Allergy Clin N Am 2007

- Meestal CD4+
- Vaak CD25+
- **Soms CD3-!!**
- IgE vaak verhoogd
- Cutane betrokkenheid

Chronische eosinofiele leukemie (CEL) Hypereosinofiel syndroom (HES)

CEL/HES: PB: eo's $\geq 1,5 \times 10^9/L$ en $\geq 10\%$

CEL:

- zonder PDGFRA, PDGFRB, FGF1 mutatie, PCM1-JAK2 of andere specifieke afwijking
- zonder BCR::ABL1 of andere MPN, CMML of SM
- wel een **andere clonale cytogenetische of moleculaire afwijking**
- **of met toename van blasten (< 20%):**
 - PB: > 1%
 - BM: > 4%
- Orgaanschade

HES:

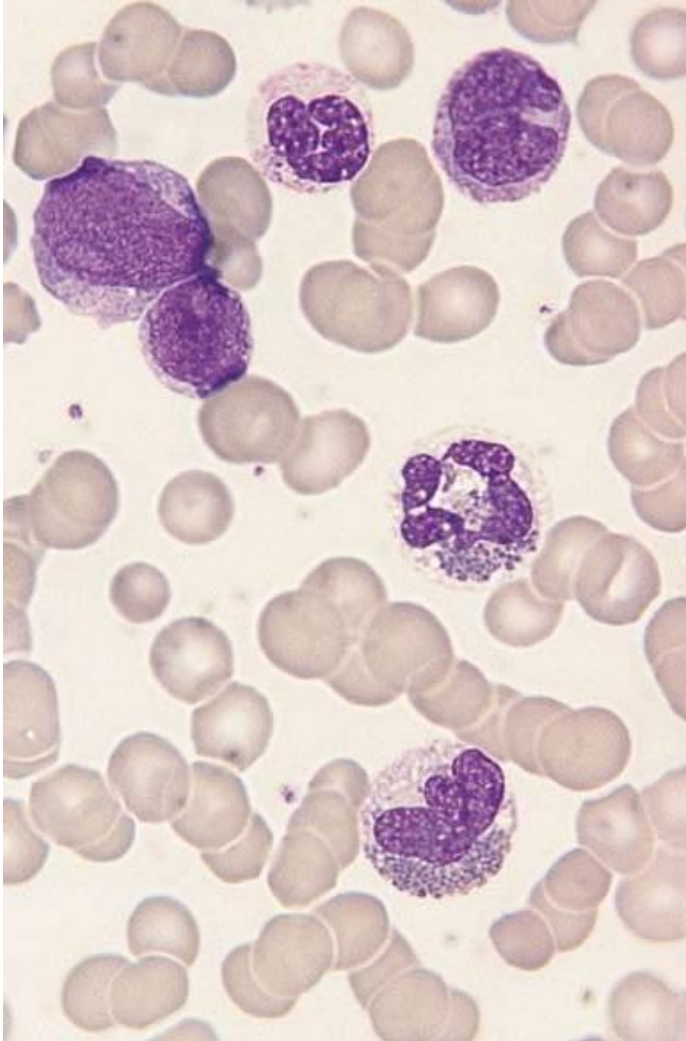
CEL zonder:

- clonale genetische afwijking
- toename van blasten (PB: < 2%; BM: < 5%)

Dus: wel met orgaanschade!

Chronische eosinofiele leukemie (CEL)

Hypereosinofiel syndroom (HES)

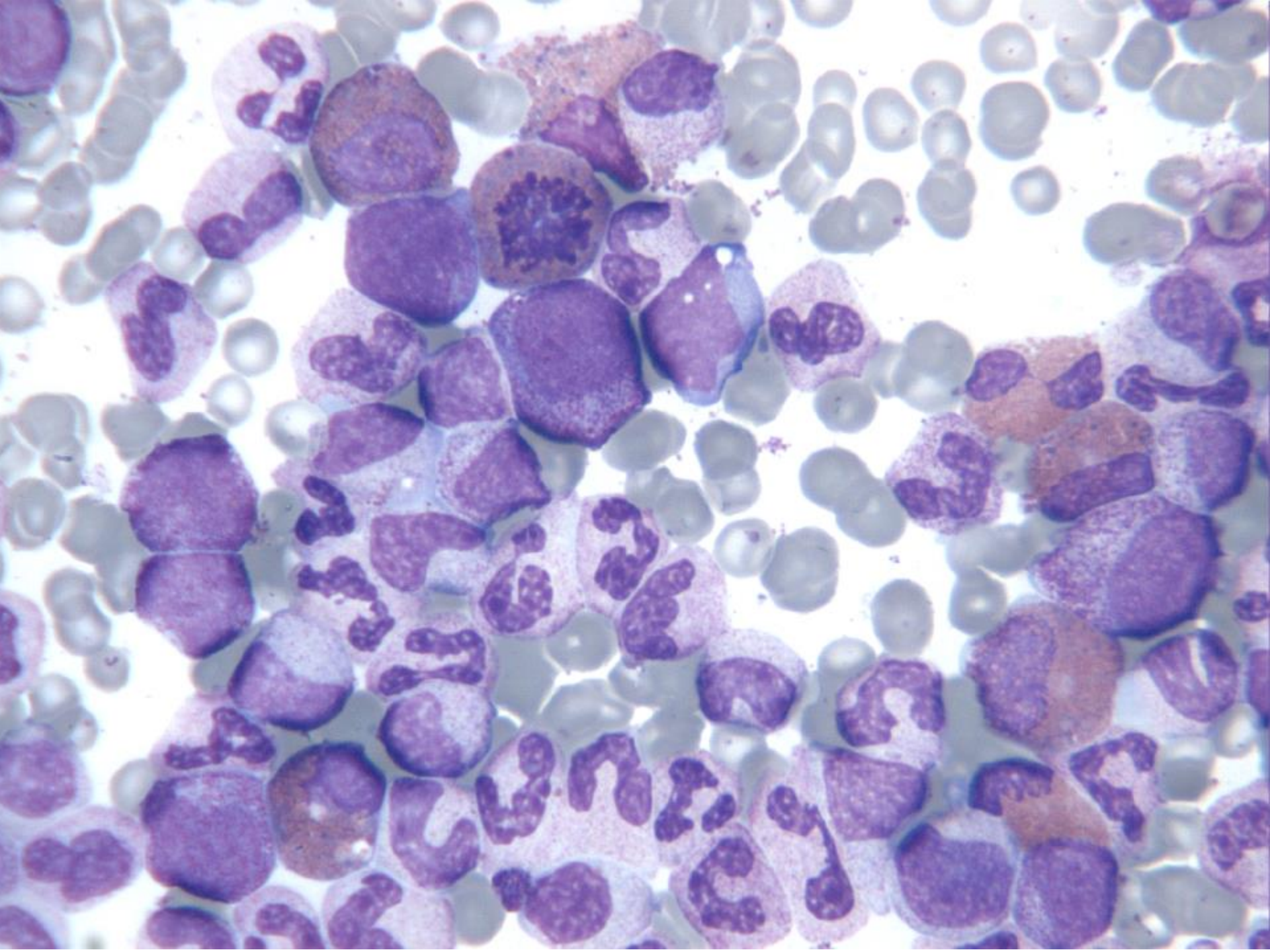


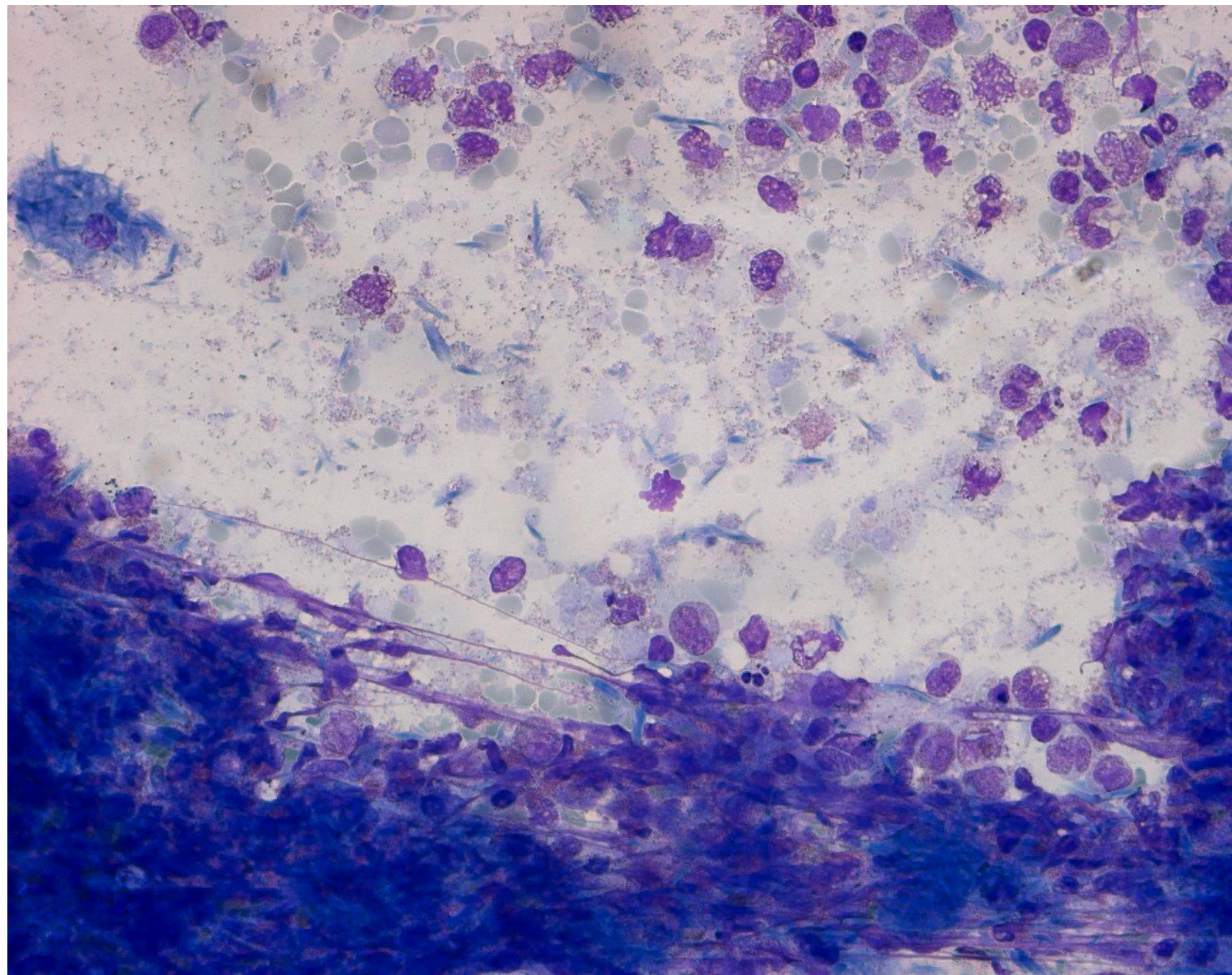
Beenmerg:

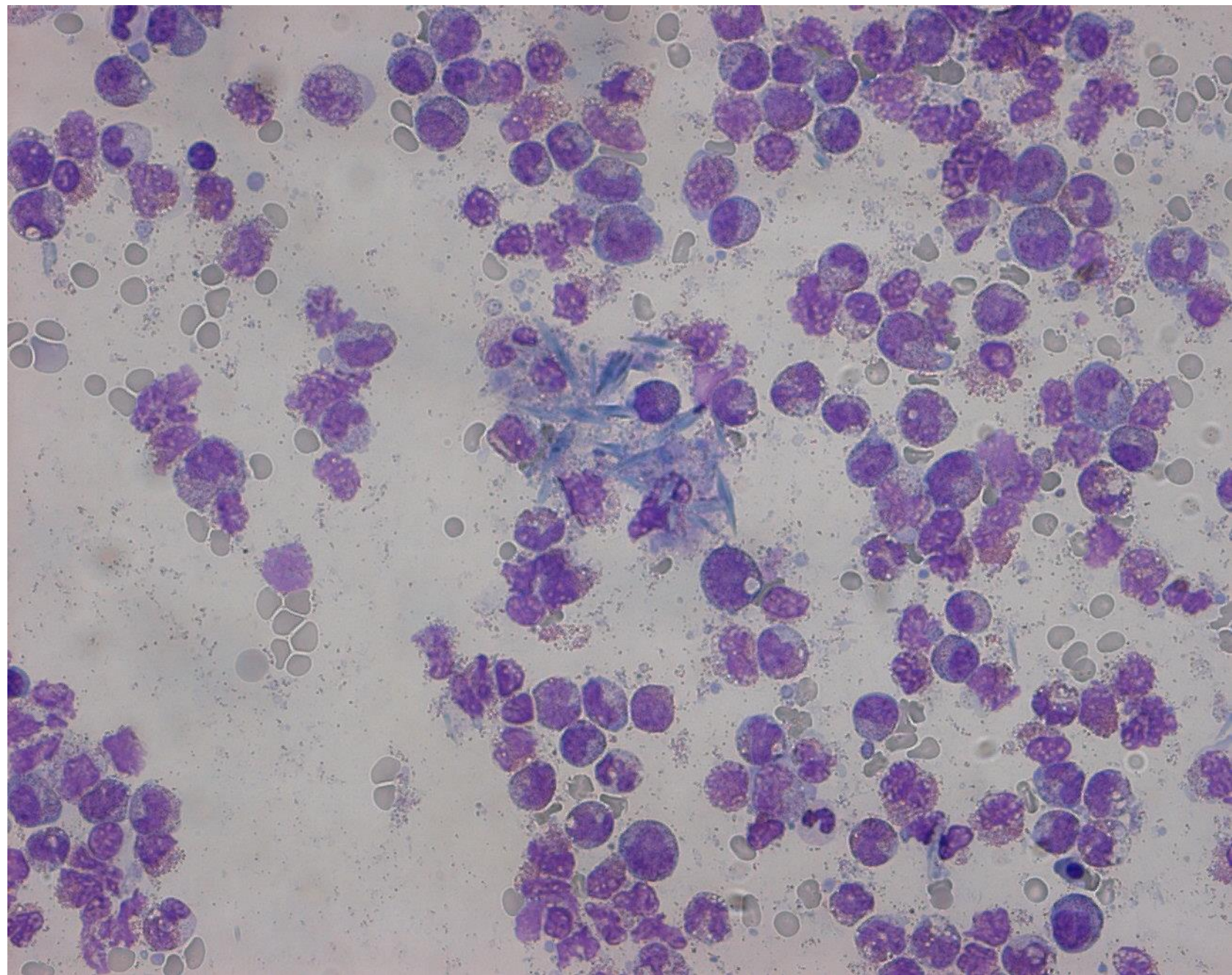
- Hypercellulair
- Eosinofilie
- Afwijkende eo's
- Erytropoiese normaal
- Charcot-Leyden kristallen
- Soms dysmegakaryopoiese en fibrose
- Soms geringe dysplasie

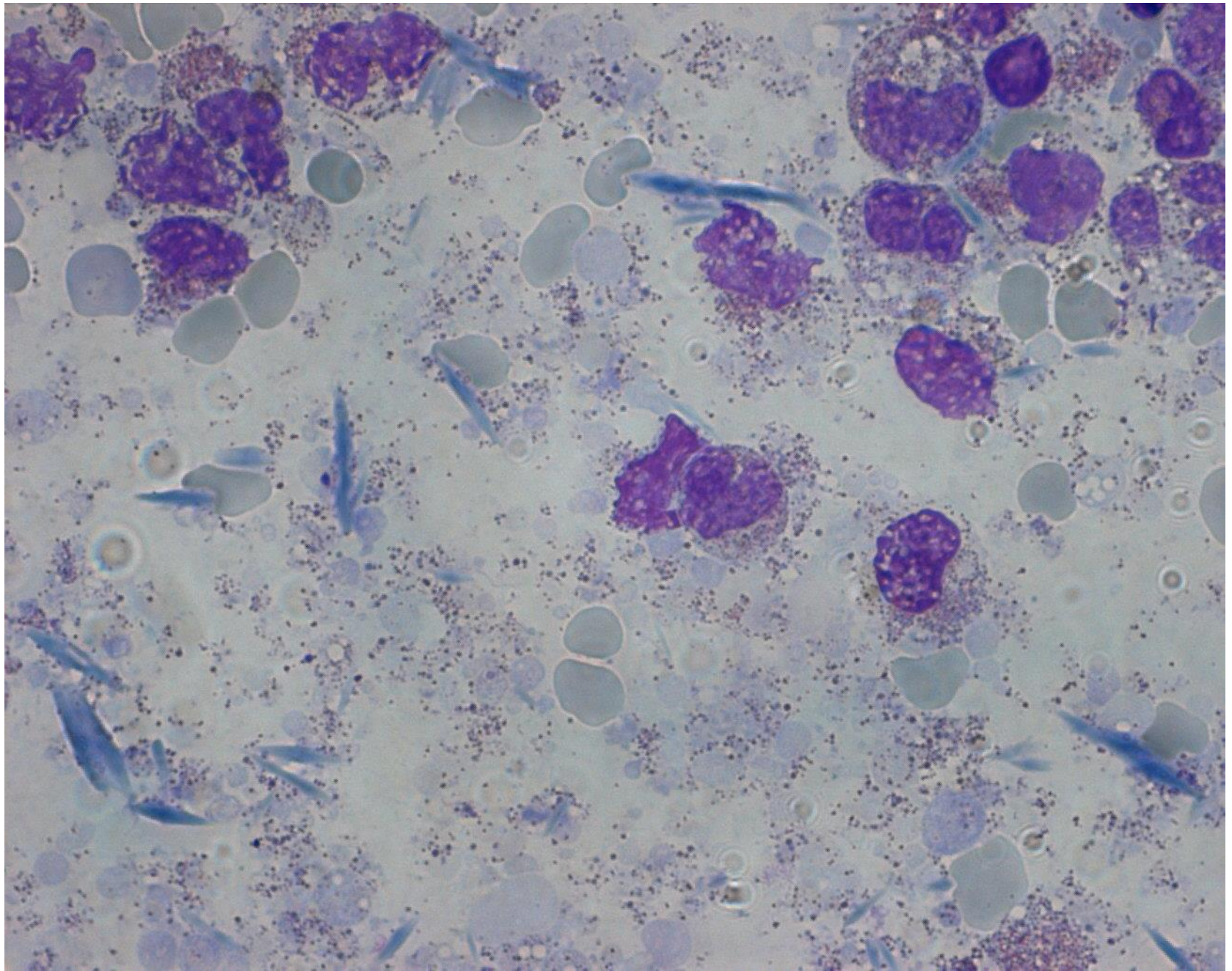
Overige:

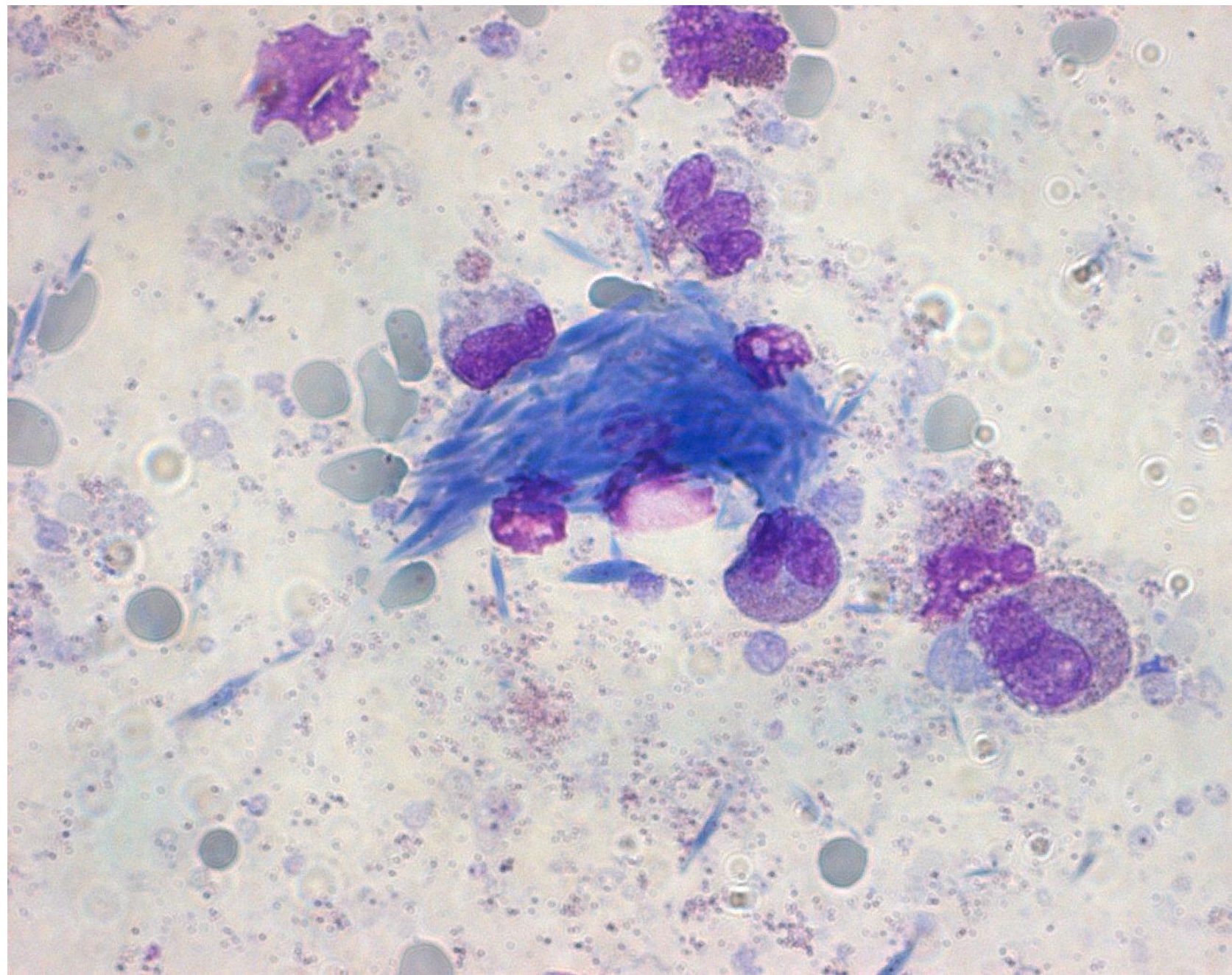
- Orgaanschade!!
- hepatosplenomegalie











Man, 65 jaar, forse splenomegalie

CEL, NOS?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L,
- Leuco $40 \times 10^9/L$
- Plt $110 \times 10^9/L$
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyten
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- Trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

CEL, NOS?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L,
- Leuco $40 \times 10^9/L$
- Plt $110 \times 10^9/L$
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- Trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

CEL?

Telling BM:

3% erythroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocyten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erythropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserythropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

CEL?

Telling BM:

3% erythroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocysten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erythropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserythropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte



Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL?
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytemie: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (CEL) (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML?
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS

2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1 en andere

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- MDS/MPN met neutrofilie (atypische CML, aCML)
- MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T (MDS/MPN-RS-T)
- (Juveniele MML: JMML)
- MDS/MPN, U

Juveniele myelomonocyttaire leukemie: JMML

Overig:

- **0 – 14 jarigen (2 keer zo vaak bij jongetjes)**
- Splenomegalie, soms huidinfiltratie
- HbF verhoogd
- Hypergevoelig voor GM-CSF
- Hyperfosforylatie van STAT5
- Vaak PTPN1, KRAS, NRAS, NF1, of CBL mutatie, **BCR-ABL1 afwezig!**

Bloed:

- Leucocytose: 25 - $>100 \times 10^9/L$ met linksverschuiving
- Monocytose
- Blasten: 5 – 19% (inclusief promonocyten)
- Anemie met linksverschuiving
- trombopenie

Beenmerg:

- Sterke leukocytose
- Soms toename van de erythropoiese
- Afname van de megakaryopoiese
- Minimale dysplasie, nooit Auerstaven



Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL?
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytemie: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (CEL) (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS?

2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1 en andere

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- MDS/MPN met neutrofilie (atypische CML, aCML)
- MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T (MDS/MPN-RS-T)
- (Juveniele MML: JMML)
- MDS/MPN, U

MPN, NOS

MPN kenmerken, maar:

1. Geen andere MPN diagnose te stellen
2. Soms overlap van 2 of meer MPN beelden
3. Geen BCR::-ABL1 fusiegen
4. Geen reactieve beelden die op een MPN lijken aanwezig
5. Geringe dysplasie (onderscheid met MDS/MPN mengbeeld!)
6. Geen transformatie uit ander MPN beeld!

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

MPN, NOS?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L,
- Leuco 40 x 10⁹/L
- Plt 110 x 10⁹/L
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- Trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

MPN, NOS?

Telling BM:

3% erytroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocyten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- **Erytropoiese:**
 - Matig actief
 - Geringe dyserytropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte
 - **Histologie: ook dysplasie!**



Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL?
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytose: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (CEL) (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS

2. Mastocytose?

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1 en andere

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- MDS/MPN met neutrofilie (atypische CML, aCML)
- MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T (MDS/MPN-RS-T)
- (Juveniele MML: JMML)
- MDS/MPN, U





Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

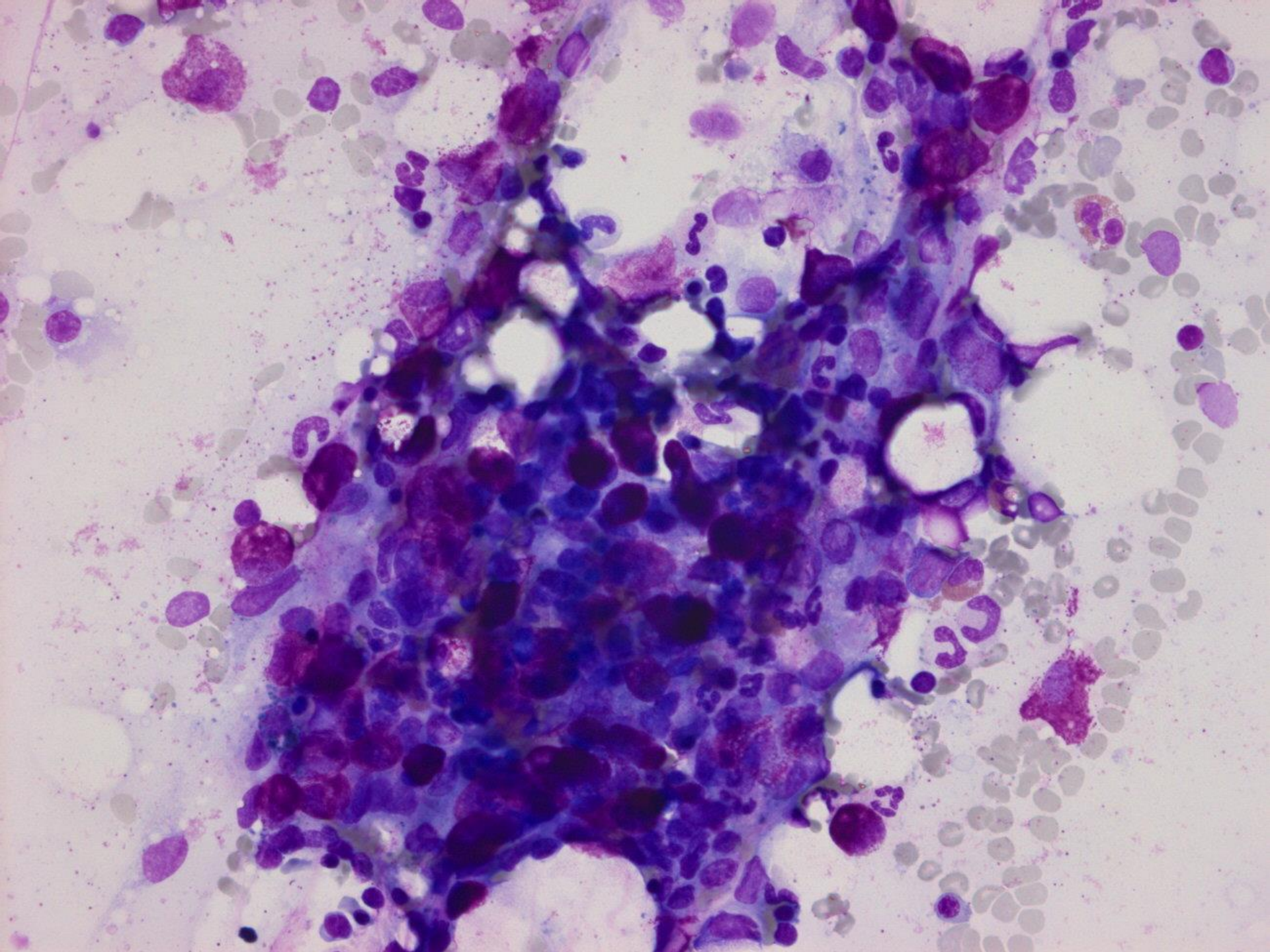
- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL?
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytose: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (CEL) (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS

2. Mastocytose?

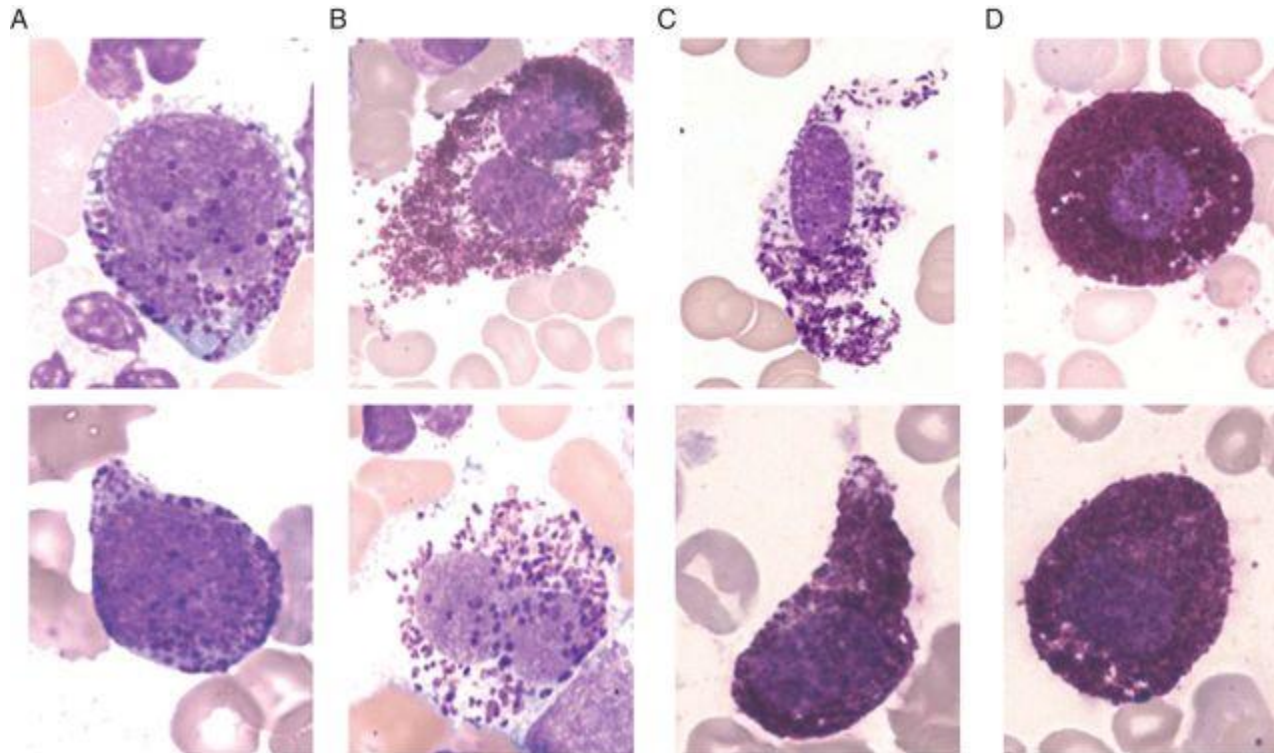
3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1 en andere

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- MDS/MPN met neutrofilie (atypische CML, aCML)
- MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T (MDS/MPN-RS-T)
- (Juveniele MML: JMML)
- MDS/MPN, U

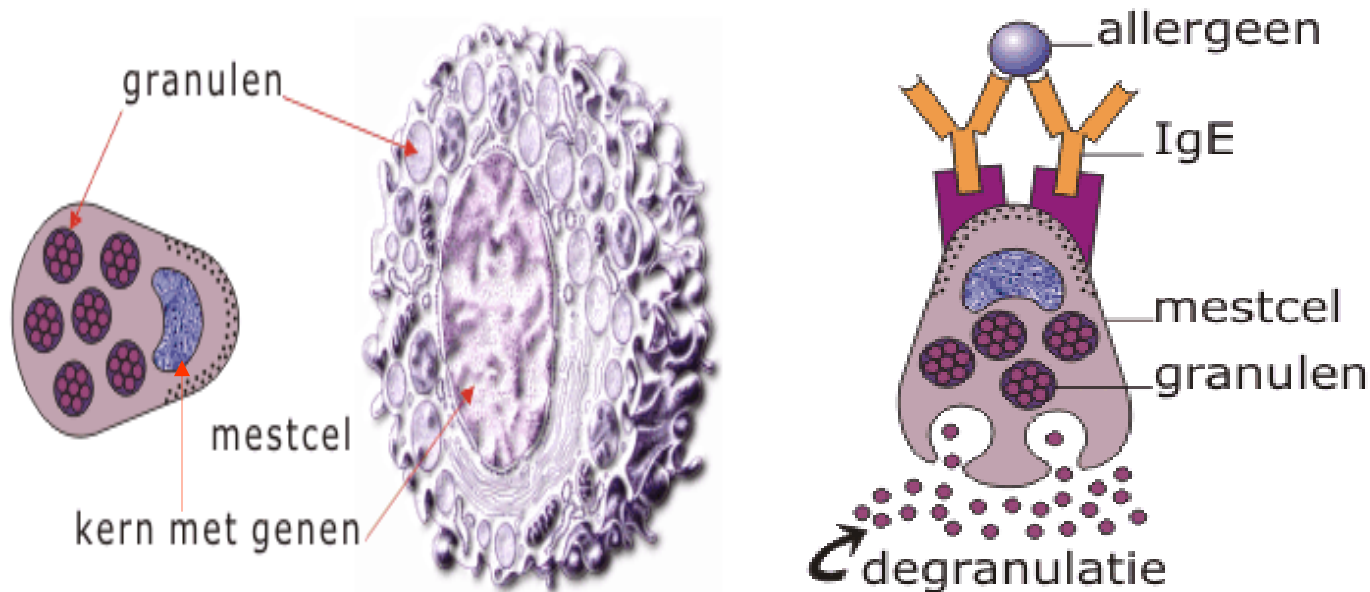


Minor criterion 1: morphology



Annals of Oncology (2014) 25, 1691-1700

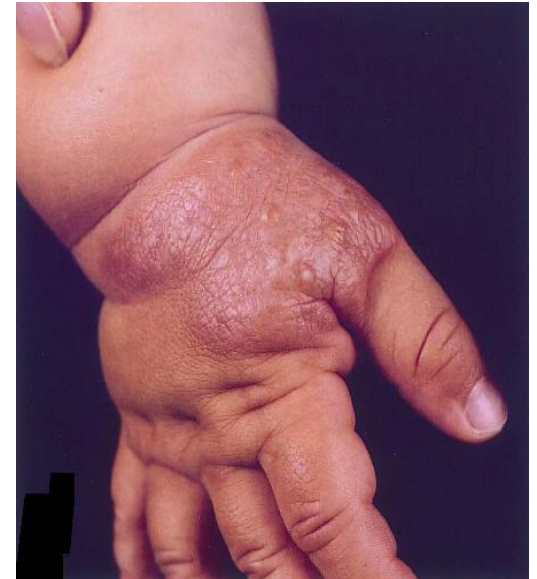
Mastocytose



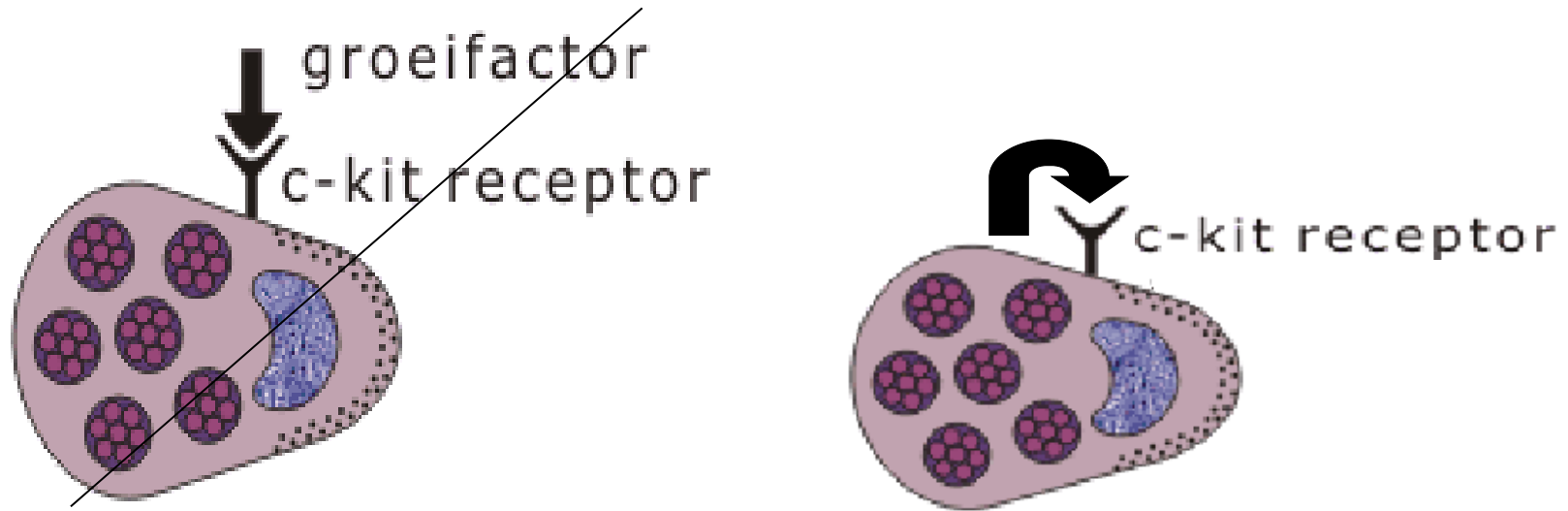
- **Mediatoren** bevinden zich in granulae:
 - Histamine (netelroos: UP)
 - Tryptase

Systemische mastocytose (SM)

- Jeuk
- Allergische reacties
- Huidlaesies
- Darminfecties
- Organomegalie
- Osteoporose



Mastocytose



Groeifactor: Stamcel factor (SCF)

Receptor: c-KIT: KIT: CD117

WHO2017/2022 classificatie mastocytose:

Cutane mastocytose (CM)

- Urticaria pigmentosa/Maculopapular cutaneous mastocytosis
- Monomorphic
- Polymorphic
- Diffuse cutaneous mastocytosis
- Cutaneous mastocytoma
- Isolated mastocytoma
- Multilocalized mastocytoma

Systemische mastocytose (SM):

- **Beenmerg mastocytose (BMM): geen cutane betrokkenheid**
- Indolente SM (ISM): geen C (cytoreduction-requiring) findings
- Smouldering SM (SSM): ≥ 2 B (burden of disease) findings, geen C findings
- SM geassocieerd met een andere hematologische niet-mestcel aandoening (SM-AHN):
 - AML
 - MDS
 - Andere MPN
- Aggressieve SM (ASM): ≥ 1 C finding
- Mestcel leukemie (aspiraats: $\geq 20\%$ mestcellen)

Mestcel sarcoom (MCS)

B findings:

- BM biopt: > 30% mestcel infiltratie en serum tryptase > 200 ng/mL
- Geringe dysplasie of myeloproliferatieve afwijkingen of geringe bloedbeeldafwijkingen, te weinig voor een SM-AHN
- Grote milt, lever en/of lymfklieren zonder functieverlies
- **KIT: VAF $\geq$ 10%**

C findings:

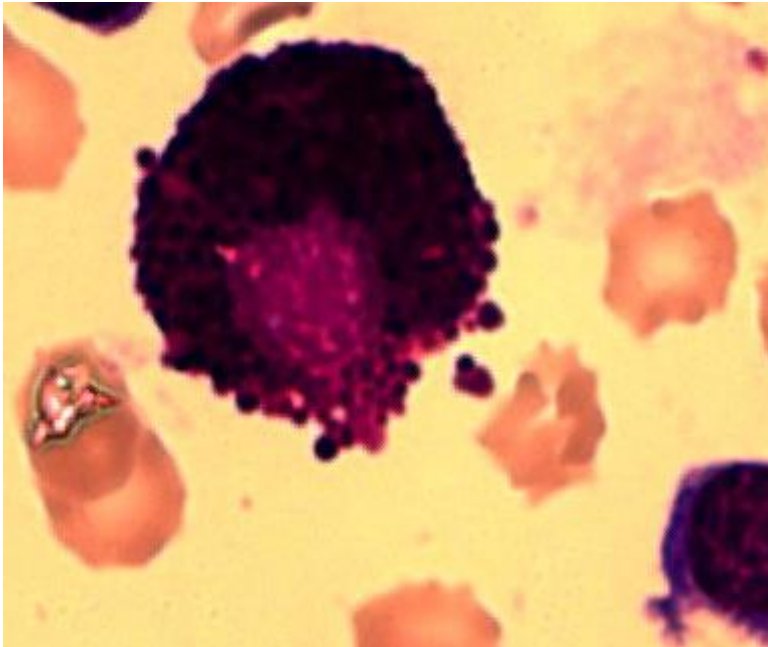
- ≥ 1 cytopenie (WBC < $1,0 \times 10^9/L$; Hb < 10g/dL; plt , $100 \times 10^9/L$)
- Hepatomegalie met verlies van functie (ascites, portale hypertensie)
- Splenomegalie met hypersplenisme
- Osteolytische afwijkingen (fracturen)
- Malabsorptie met gewichtsverlies

WHO2017/2022 diagnose criteria SM:

- Major criterium:
 - Infiltratie van 2 of meer aggregaten van > 15 mestcellen in beenmerg en/of organen
- Minor criteria:
 - BM of organen > 25% afwijkende mestcellen
 - CD117 met co-expressie van CD25, CD2 en/of **CD30**
 - **Een** Kit mutatie aanwezig (**niet alleen D816V**, qRT-PCR: > 1.0x10E-5)
 - Serum tryptase > 20 ng/ml (niet bij SM-AHN)

Minimale eis: 1 major + 1 minor of 3 minor

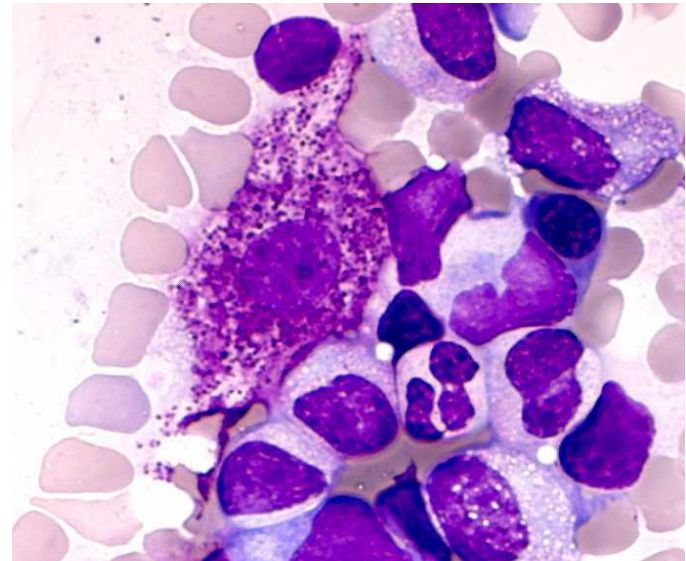
Mastocytose

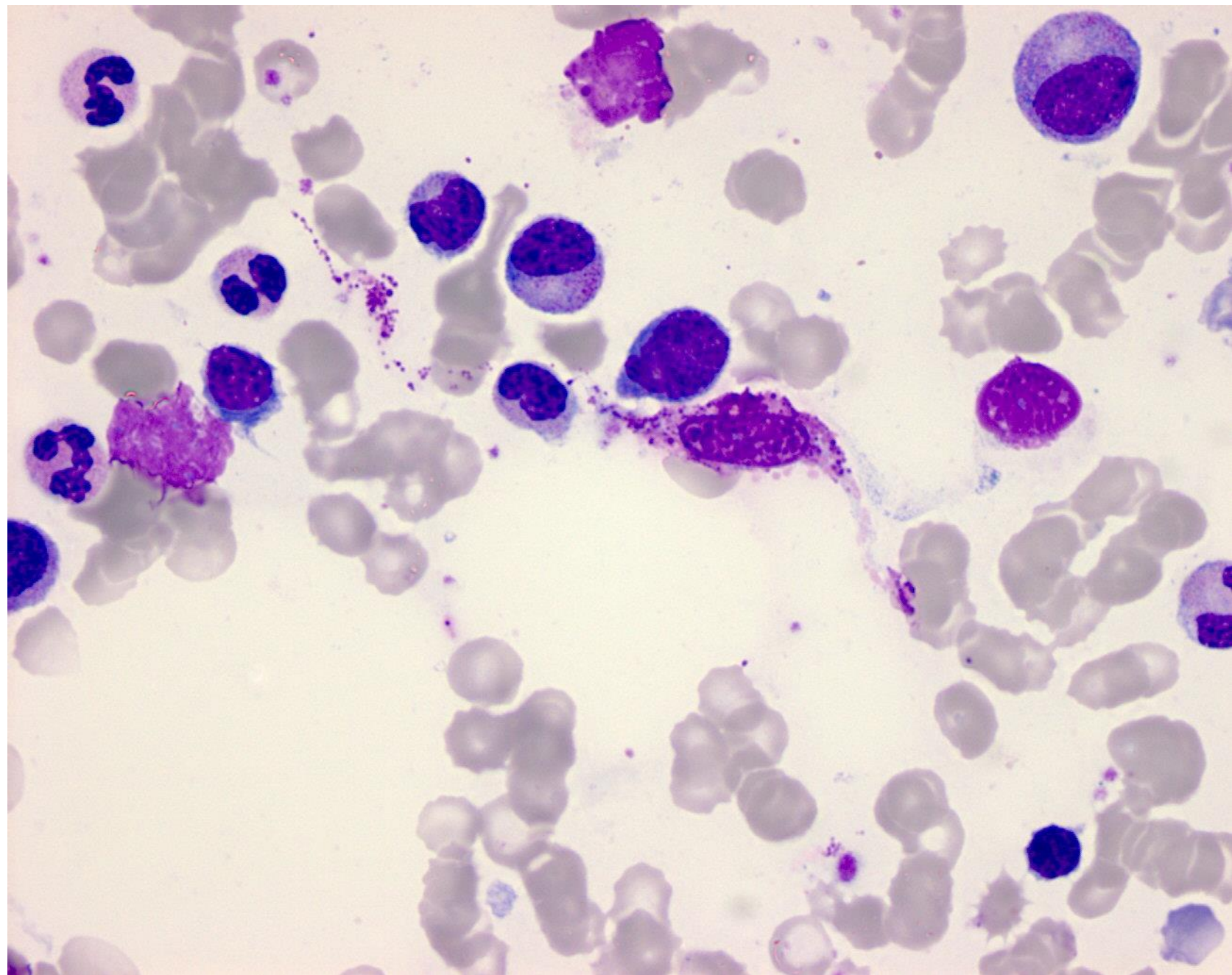


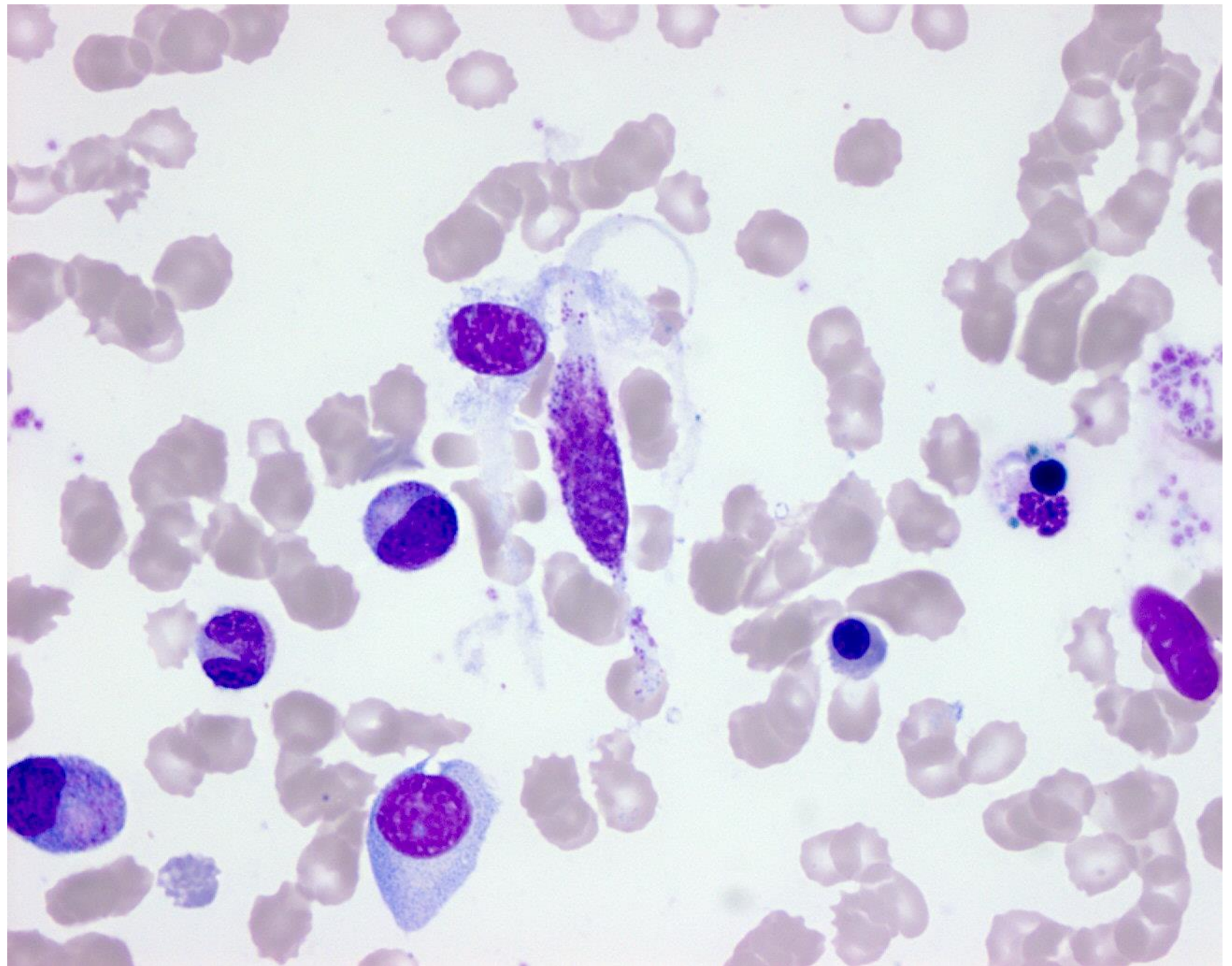
Basofiele korreling

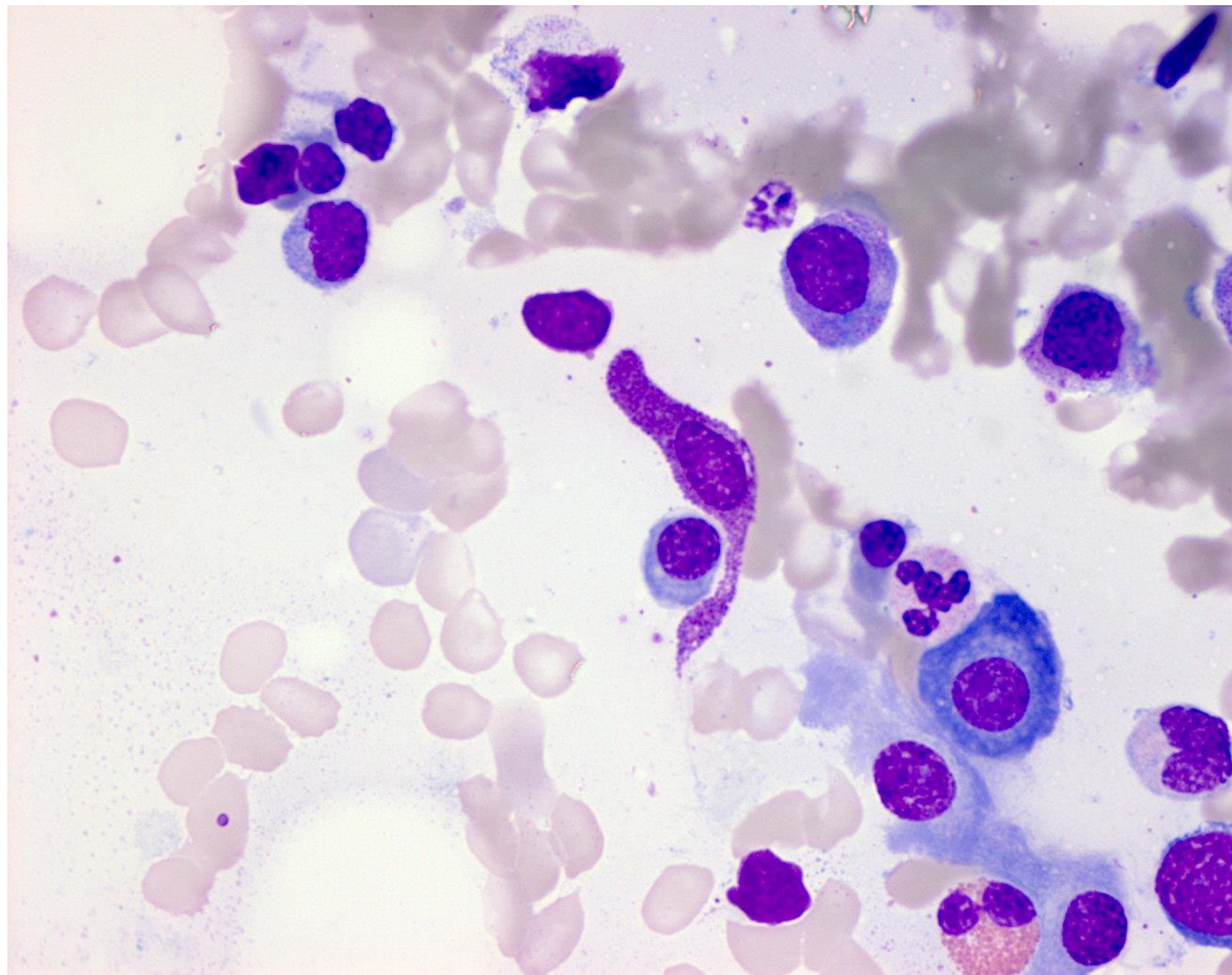
Afwijkende mestcellen:

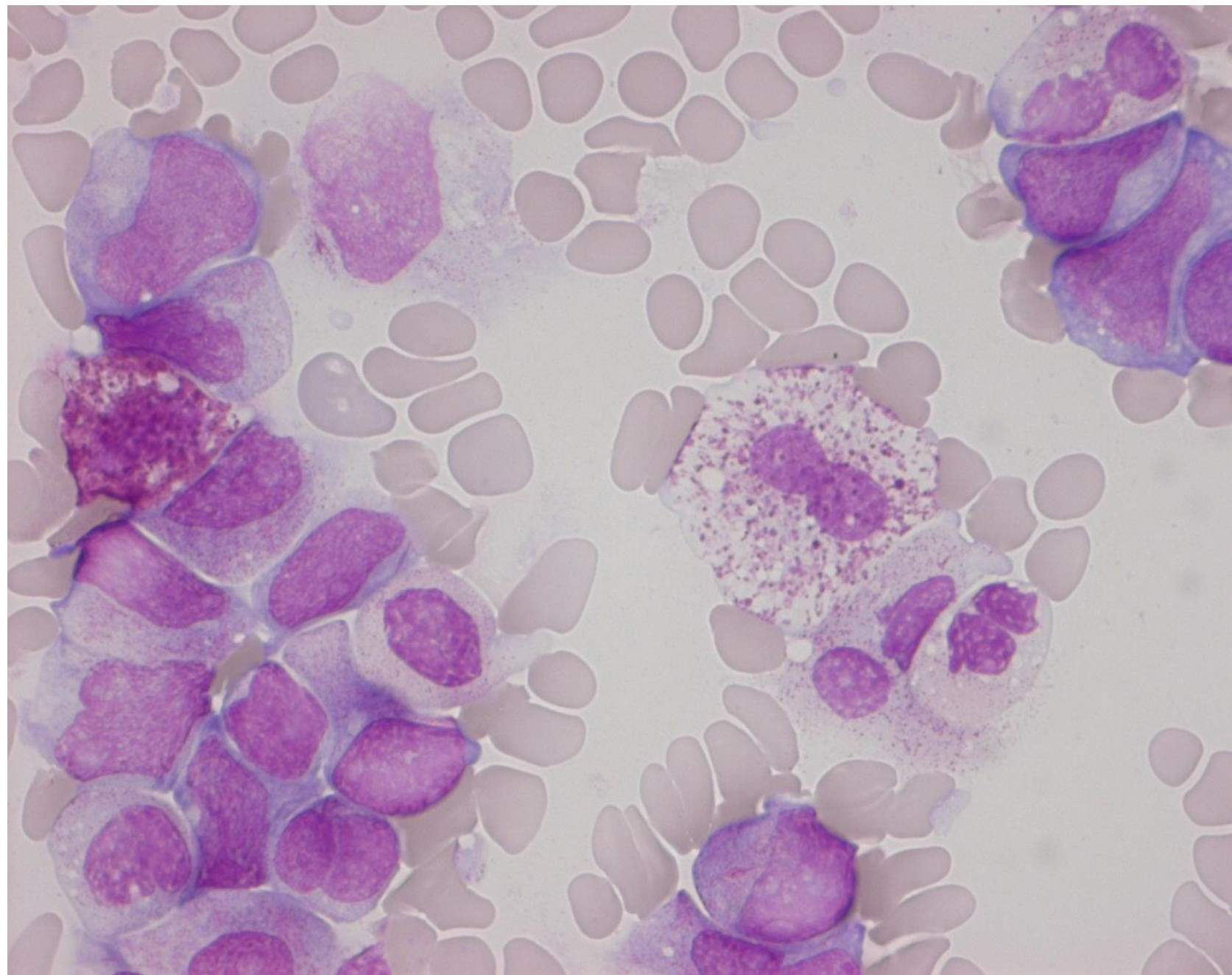
- Ontkorreling
- Spoelvormig
- onrijp

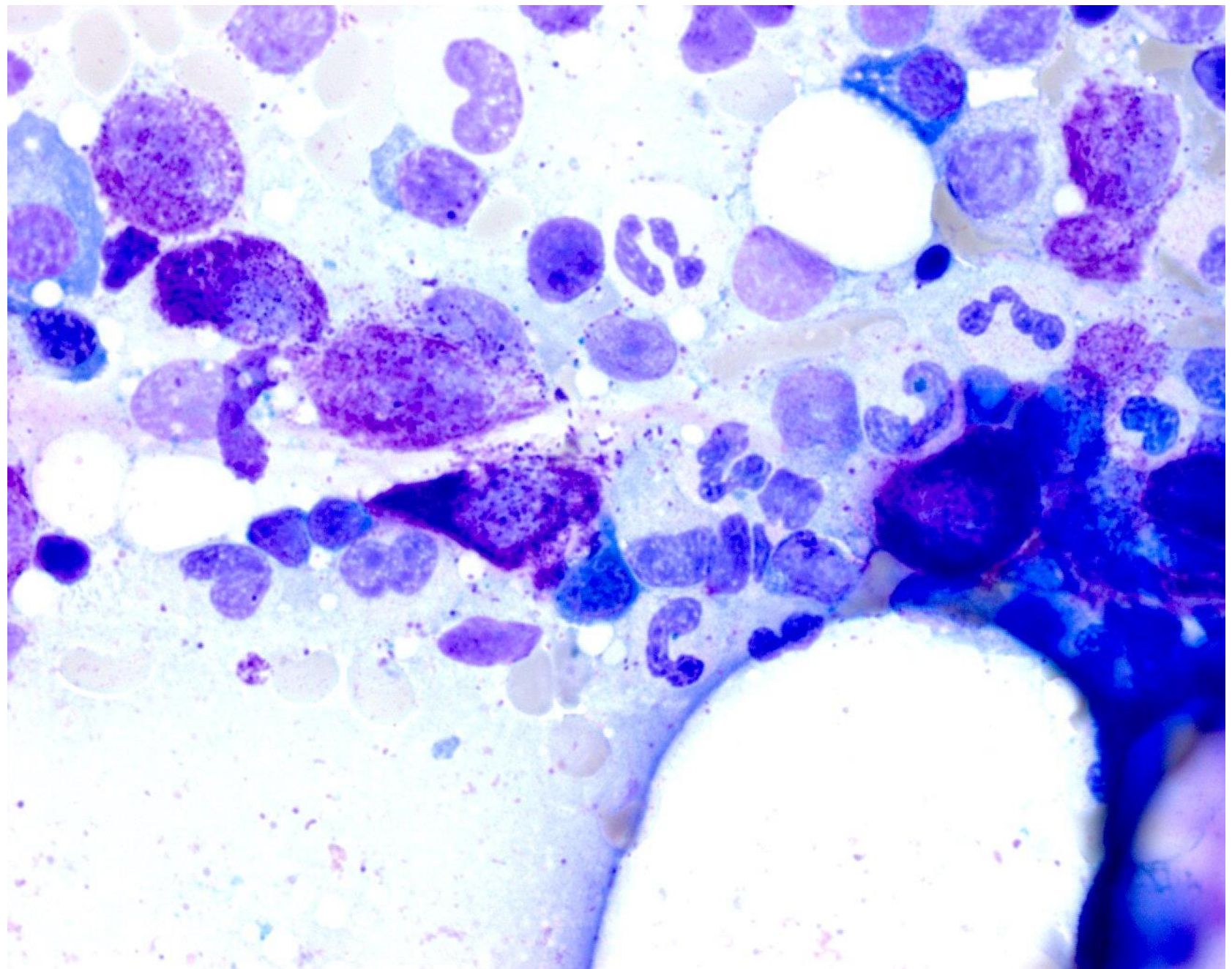




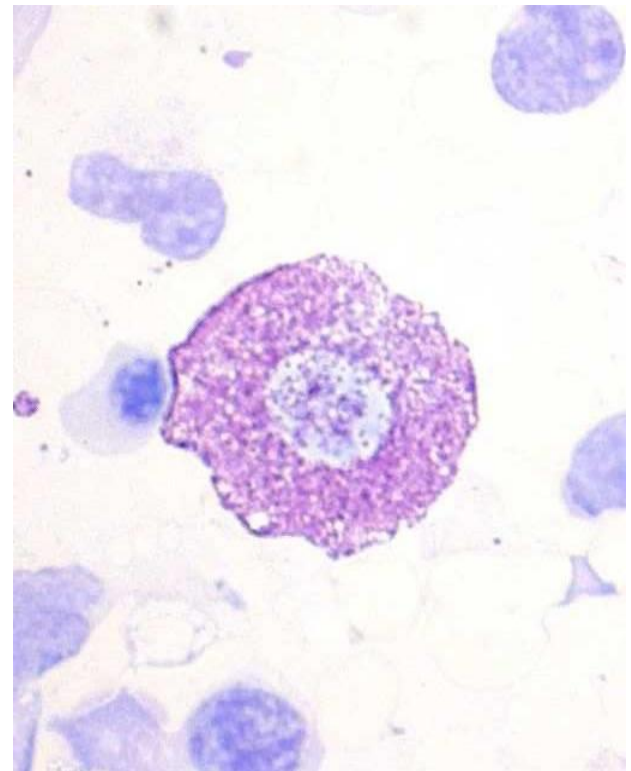
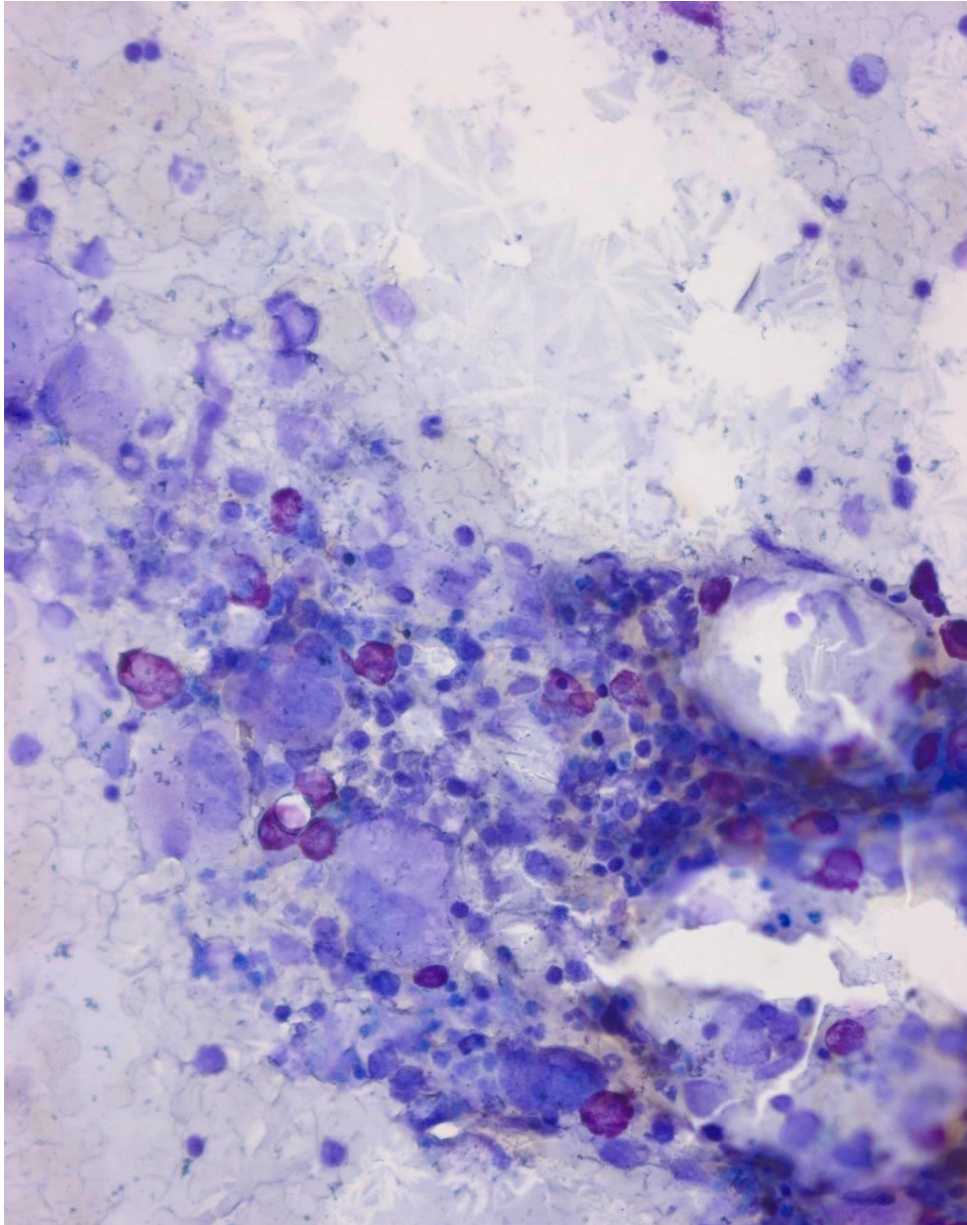


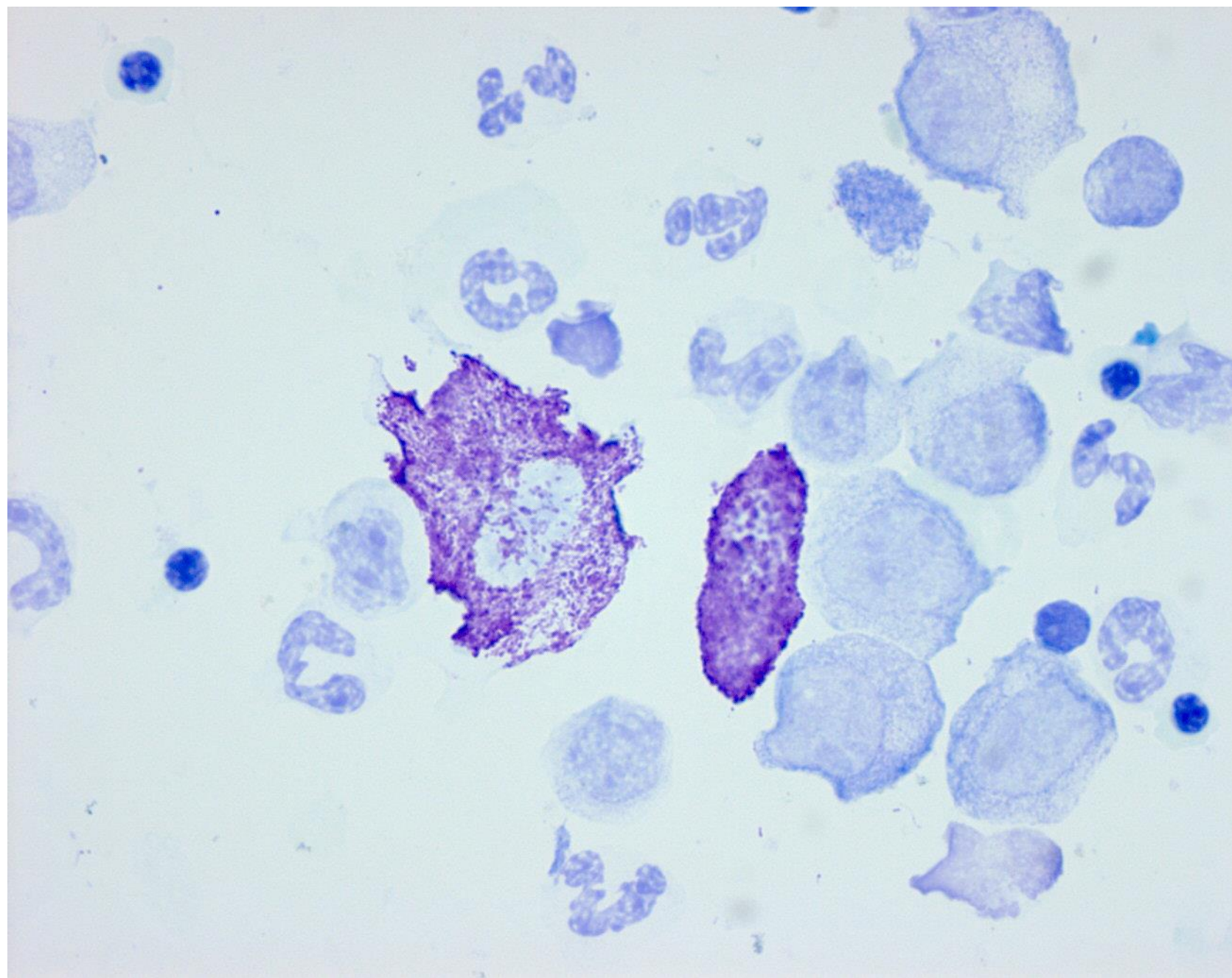


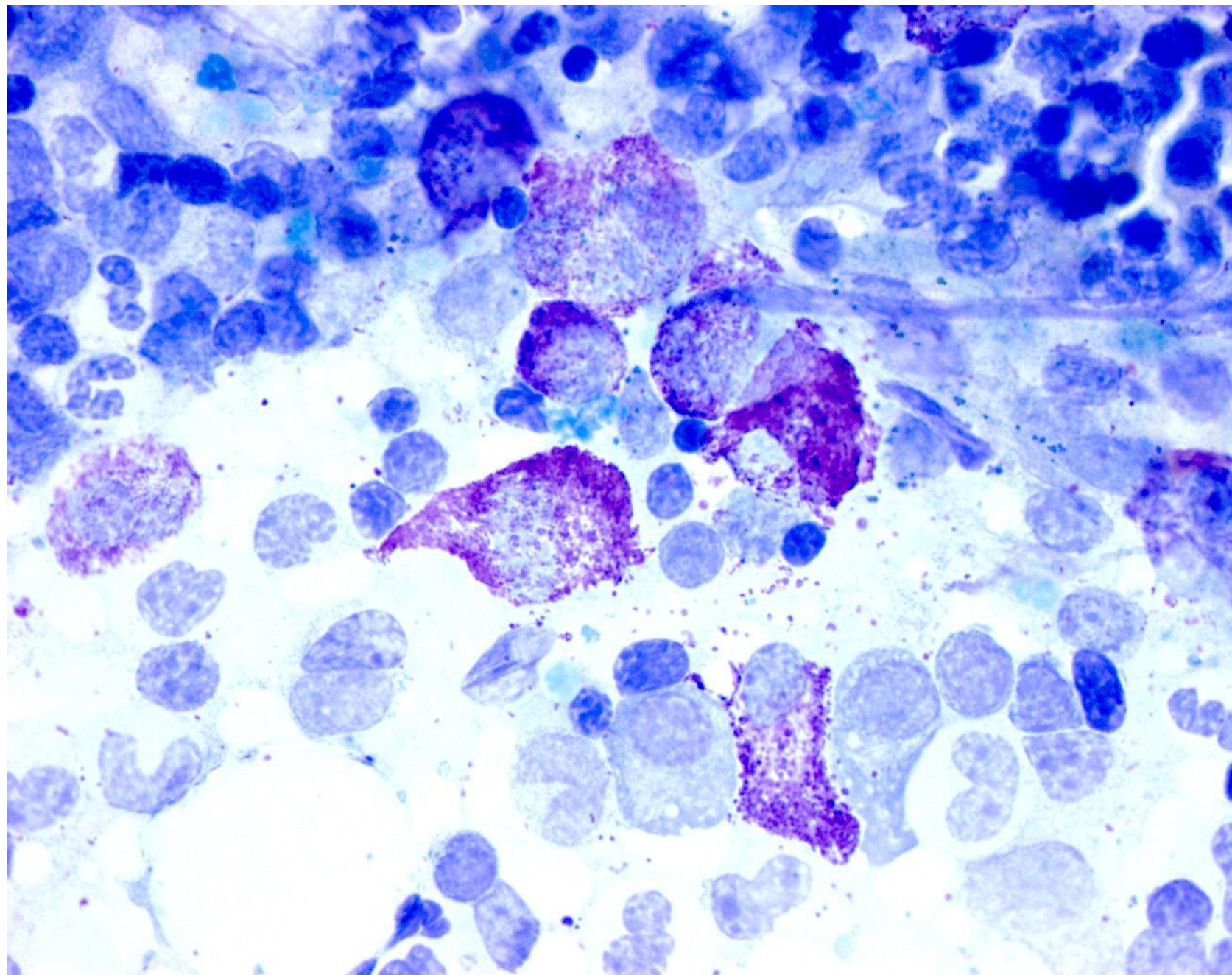




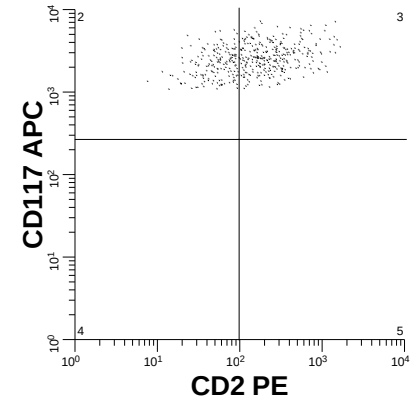
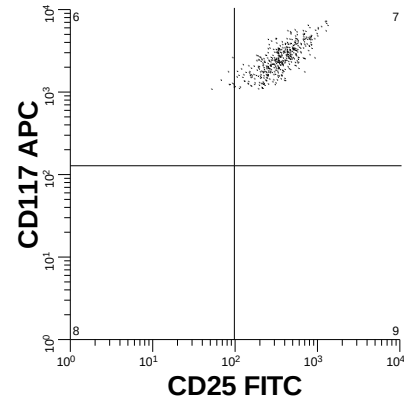
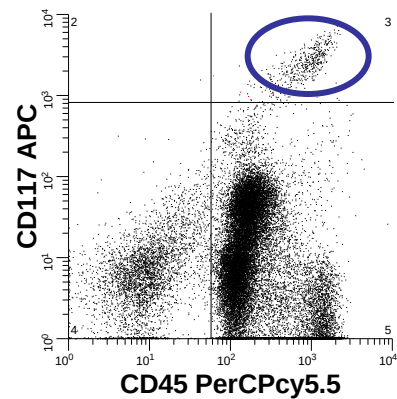
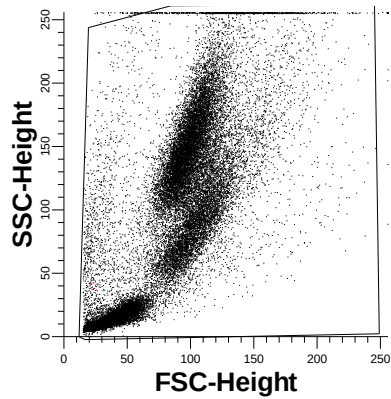
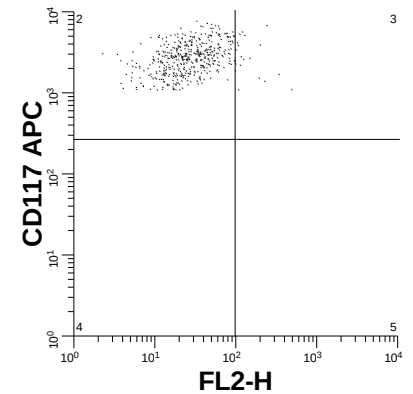
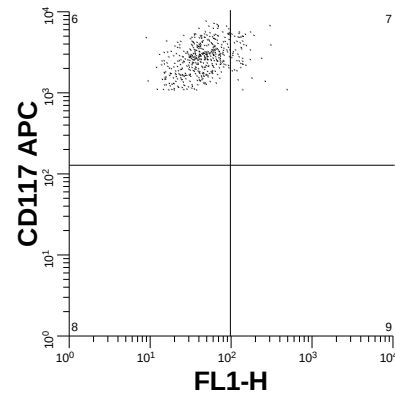
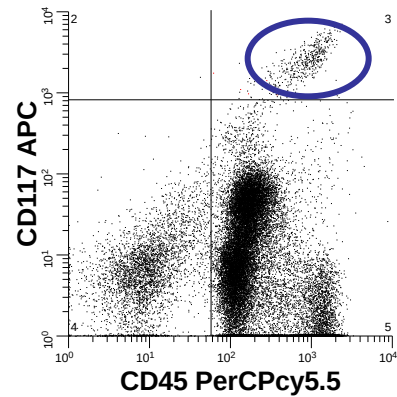
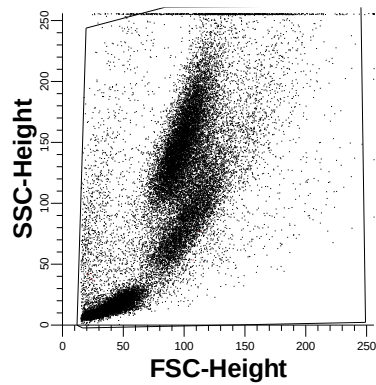
Toluidine blauw kleuring





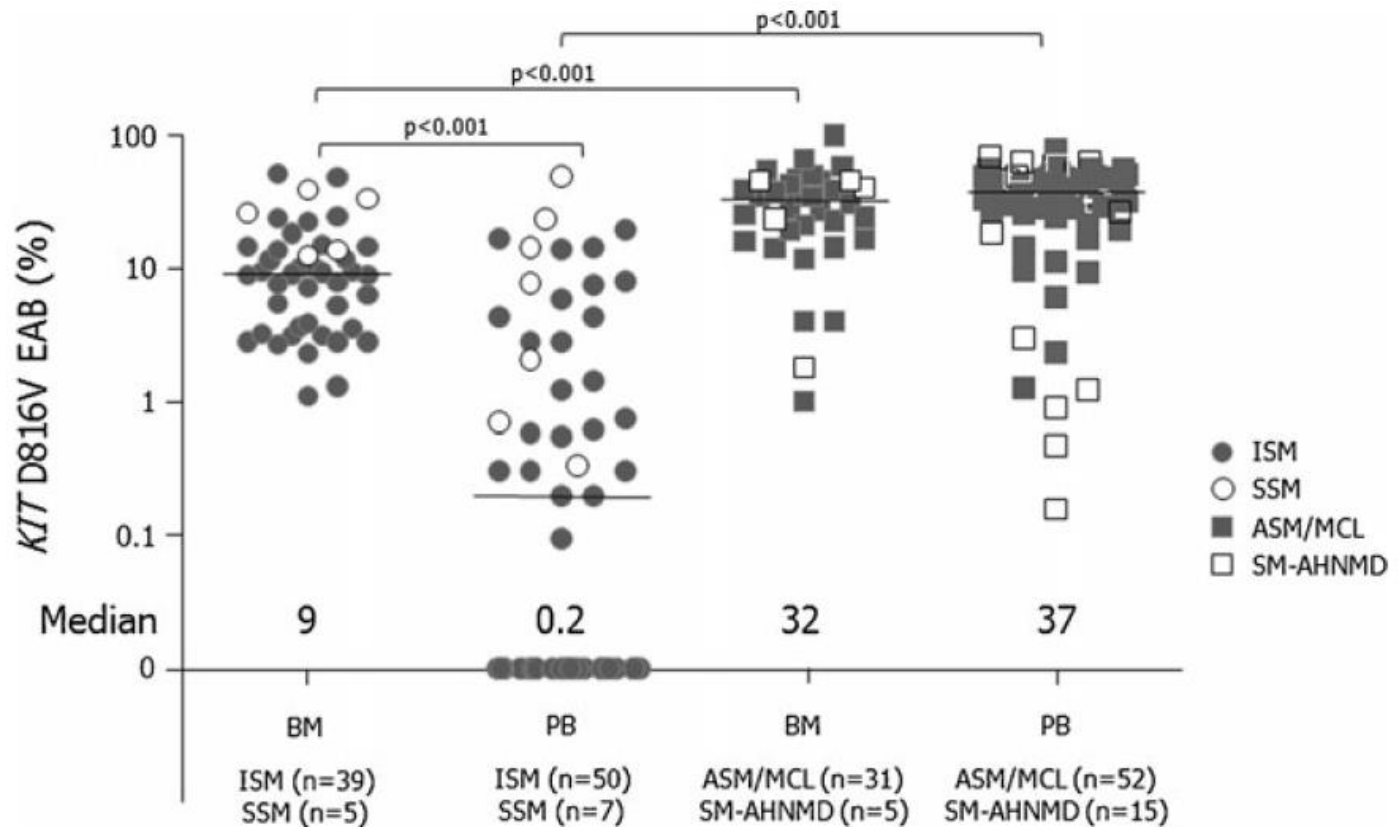


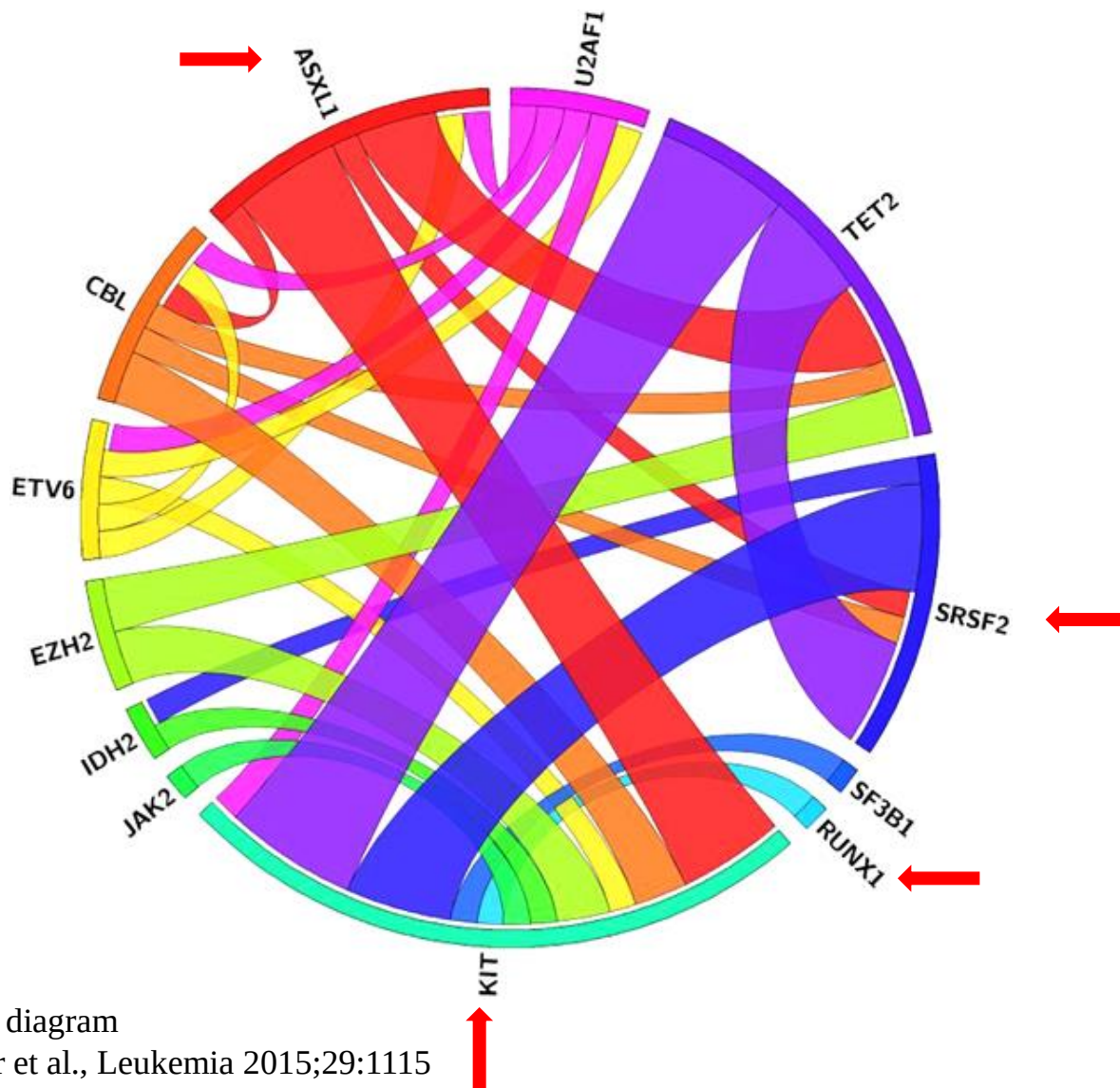
Flowcytometrie mastocytose



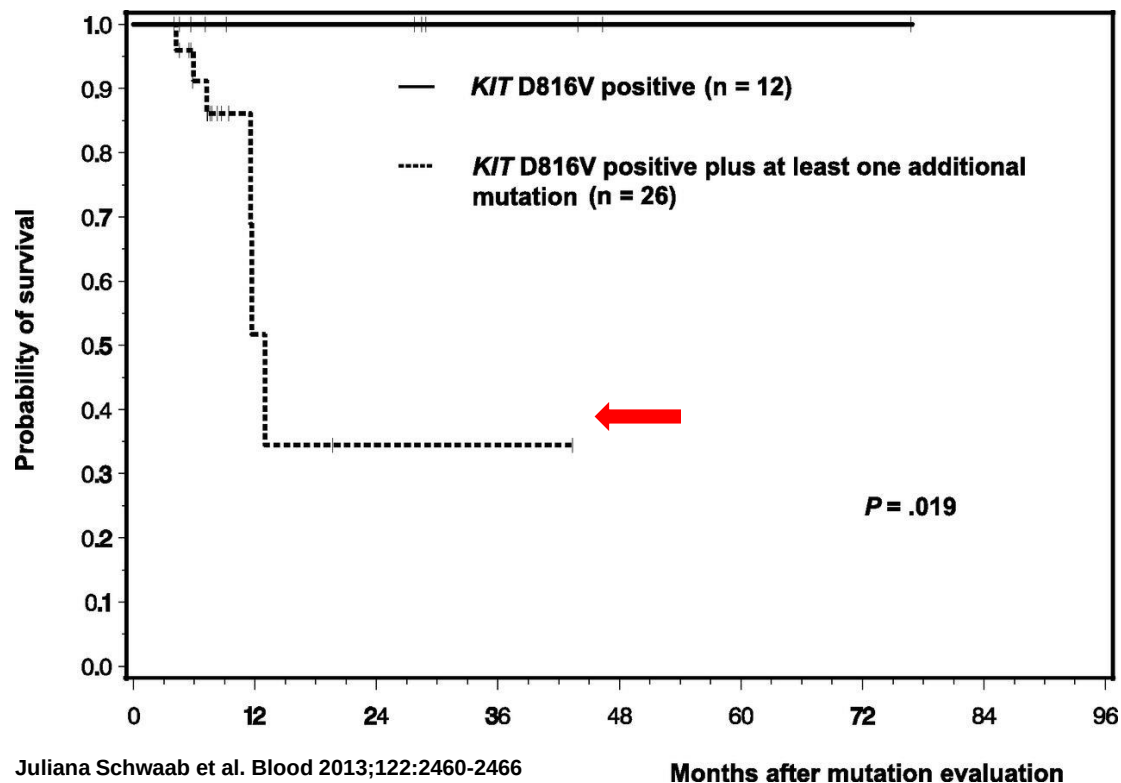
C-kit mutation analysis: BM vs PB

- Mutated c-kit detectable in PB in >85% of SM patients
- Higher allelic-burden in more aggressive subtypes





Kaplan-Meier estimates of overall survival of 38 SM patients with respect to the individual mutation status irrespective of disease subtype: 12 patients with KIT D816V alone (ISM, n = 7; SSM, n = 2; ASM, n = 3) vs 26 patients with KIT D816V + at least one a...



Man, 65 jaar, forse splenomegalie

SM?

Telling BM:

3% erythroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocyten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erythropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserythropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte
 - < 1% mestcellen, normaal aspect



Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL?
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytose: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (CEL) (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS

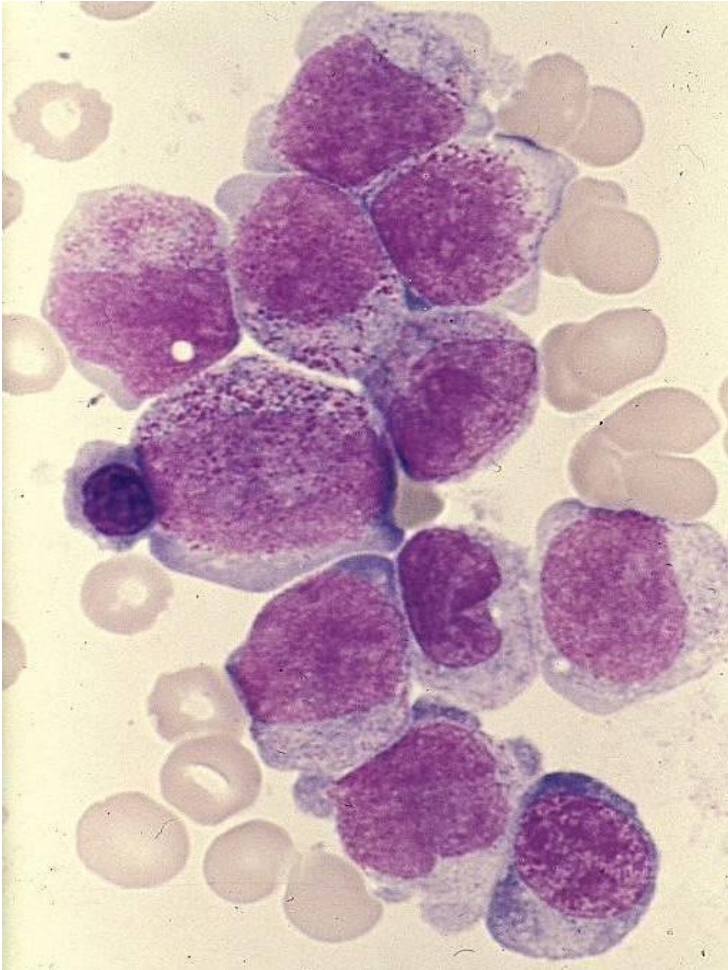
2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1 en andere

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML?
- **MDS/MPN met neutrofilie** (atypische CML, aCML)
- **MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T** (MDS/MPN-RS-T)
- (Juveniele MML: JMML)
- **MDS/MPN, U**

Chronische myelomonocytaire leukemie (CMML)



Bloed:

Sterke persisterende monocytose:

- Abnormale korreling
- Abnormale lobbing
- $> 0,5 \times 10^9/L$ en $> 10\%$

Wisselend aantal leuco's:

- $< 10\%$ voorstadia
- $< 2\%$ baso's (en eo's)
- lichte dysgranulopoiese

$< 10\%$ voorlopers

Soms lichte basofilie

Anemie

Trombopenie

Prerequisite criteria:

1. Persistent absolute ($\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$) **and** relative ($\geq 10\%$) peripheral blood monocytosis
2. **Blasts constitute $< 20\%$** of the cells in the peripheral blood and bone marrow
3. **Not meeting** diagnostic criteria of chronic myeloid leukaemia or other myeloproliferative neoplasms
4. **Not meeting** diagnostic criteria of myeloid/lymphoid neoplasms with tyrosine kinase fusions

Supporting criteria:

1. **Dysplasia** involving ≥ 1 myeloid lineages
2. Acquired clonal **cytogenetic or molecular abnormality**
3. **Abnormal partitioning of peripheral blood monocyte subsets; increased classical (CD16-positive) monocytes ($> 94\%$)**

Requirements for diagnosis:

- Pre-requisite criteria must be present in all cases
- If monocytosis is $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$: **one** or more supporting criteria must be met
- If monocytosis is ≥ 0.5 and $< 1 \times 10^9/\text{L}$: supporting **criteria 1 and 2** must be met

Subtyping criteria:

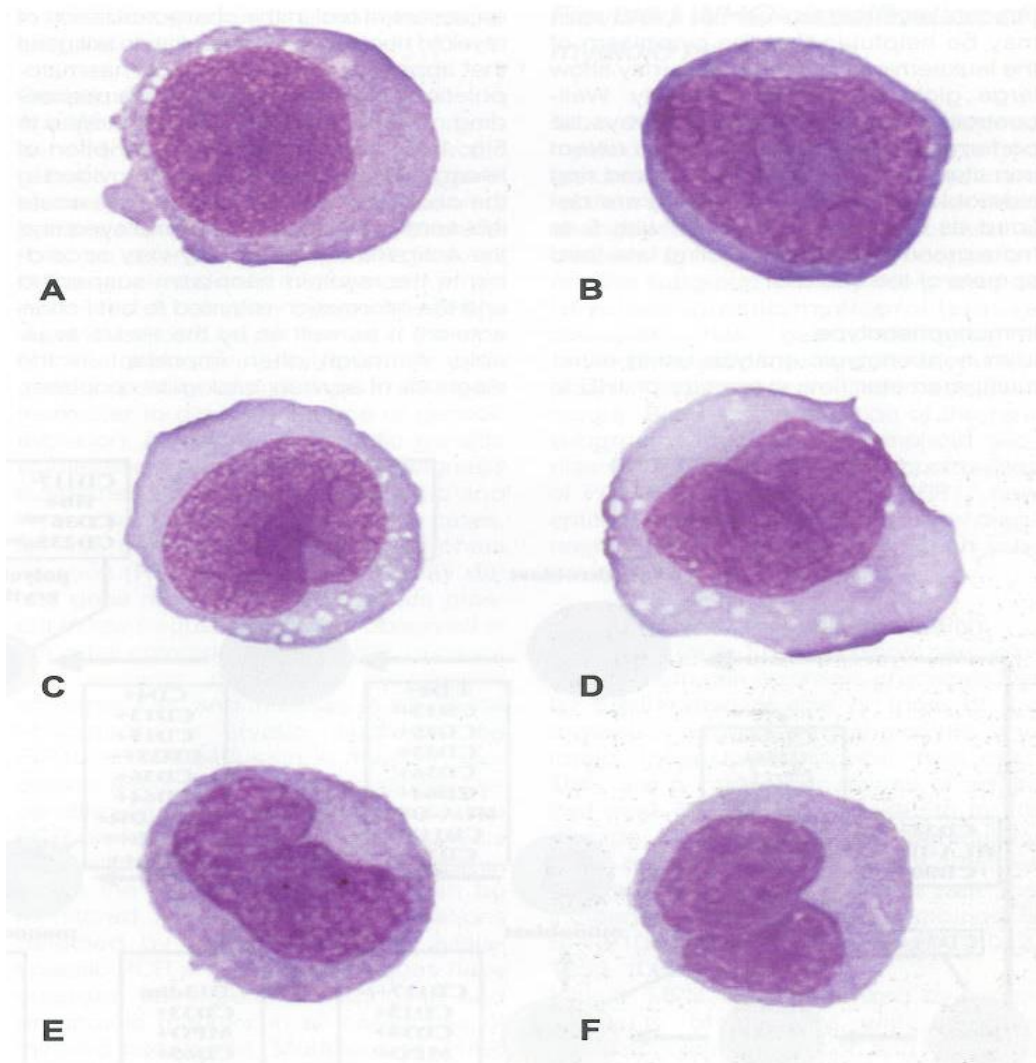
- Myelodysplastic CMML (**MD-CMML**): **WBC < $13 \times 10^9/L$**
- Myeloproliferative CMML (**MP-CMML**): **WBC $\geq 13 \times 10^9/L$**

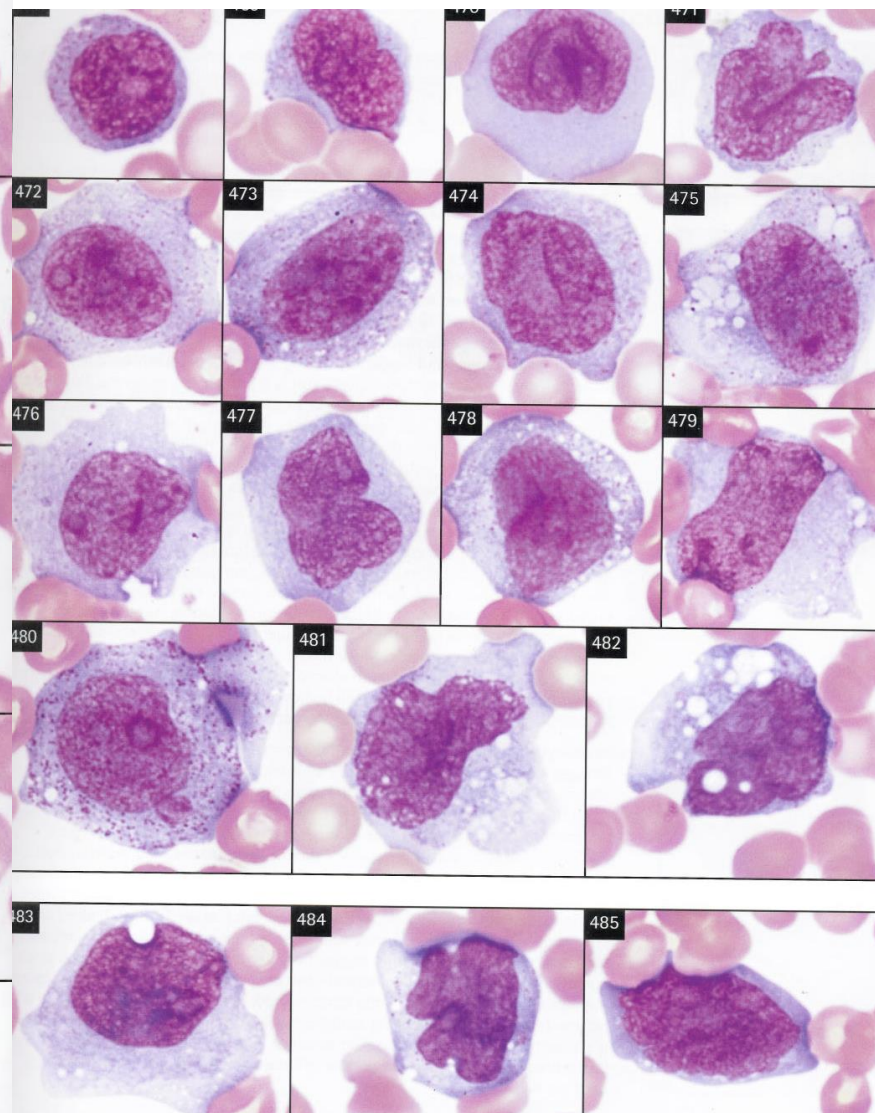
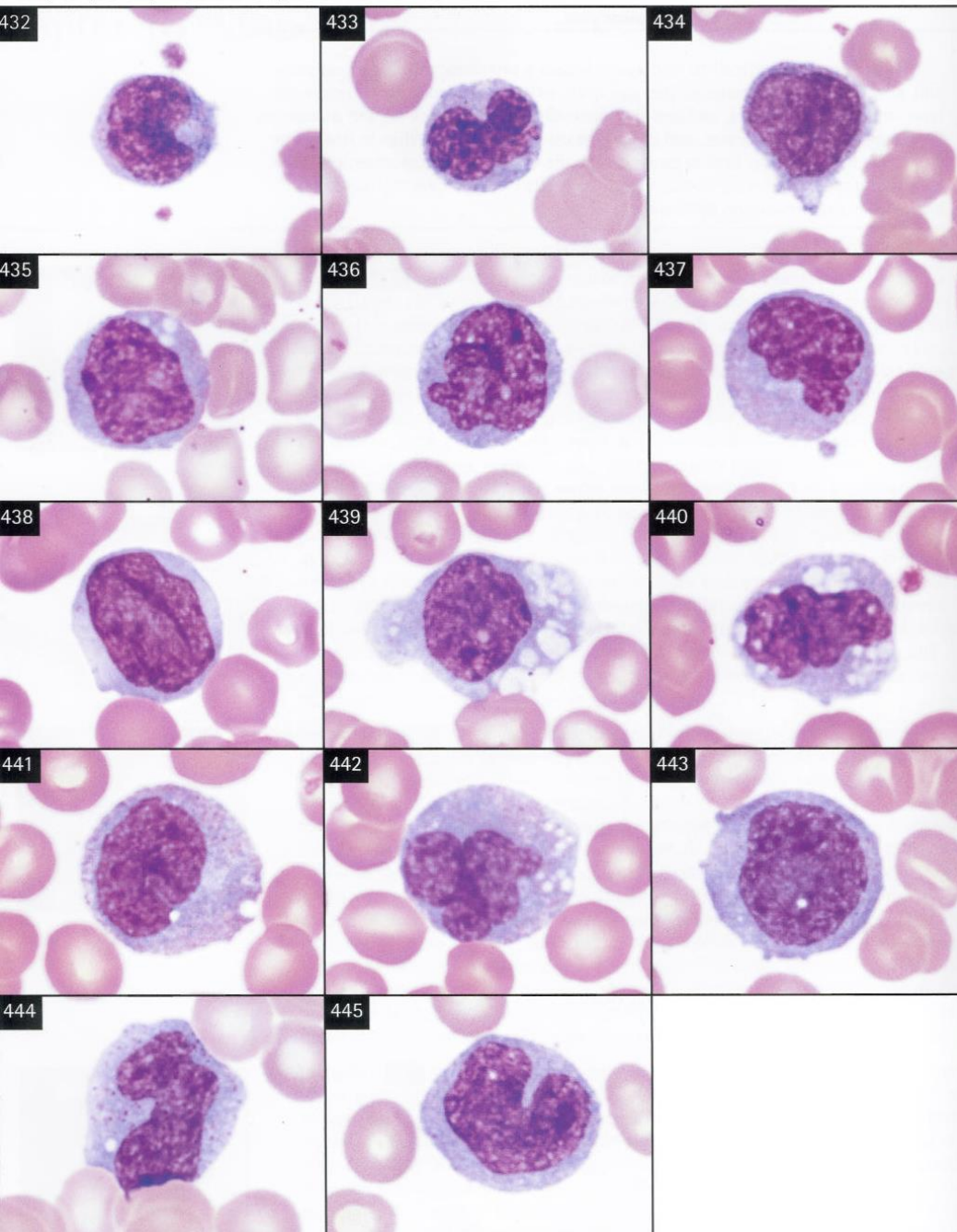
Subgrouping criteria (based on percentage of blasts and promonocytes):

CMML-1: <5% in peripheral blood and <10% in bone marrow

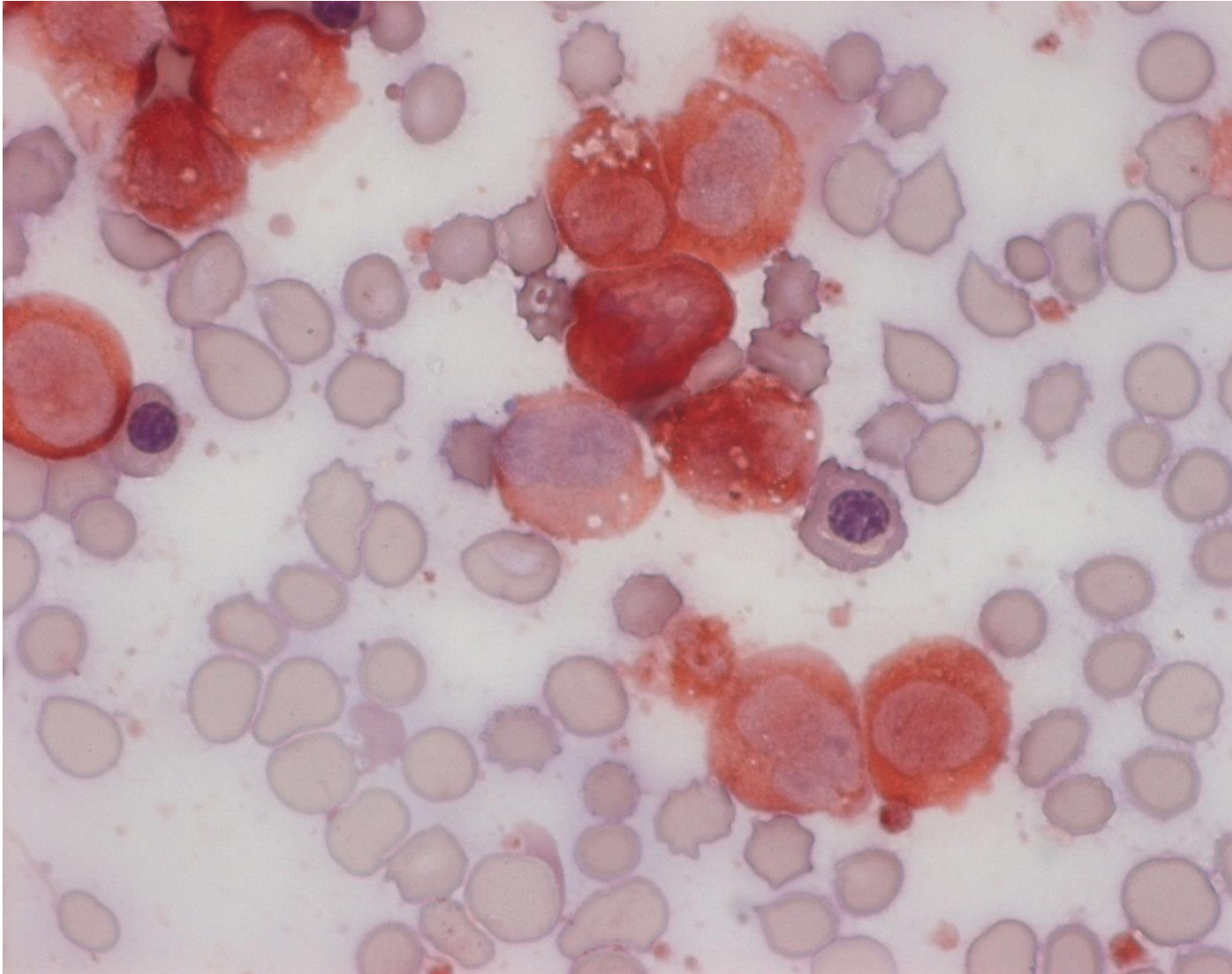
CMML-2: 5–19% in peripheral blood and 10-19% in bone marrow

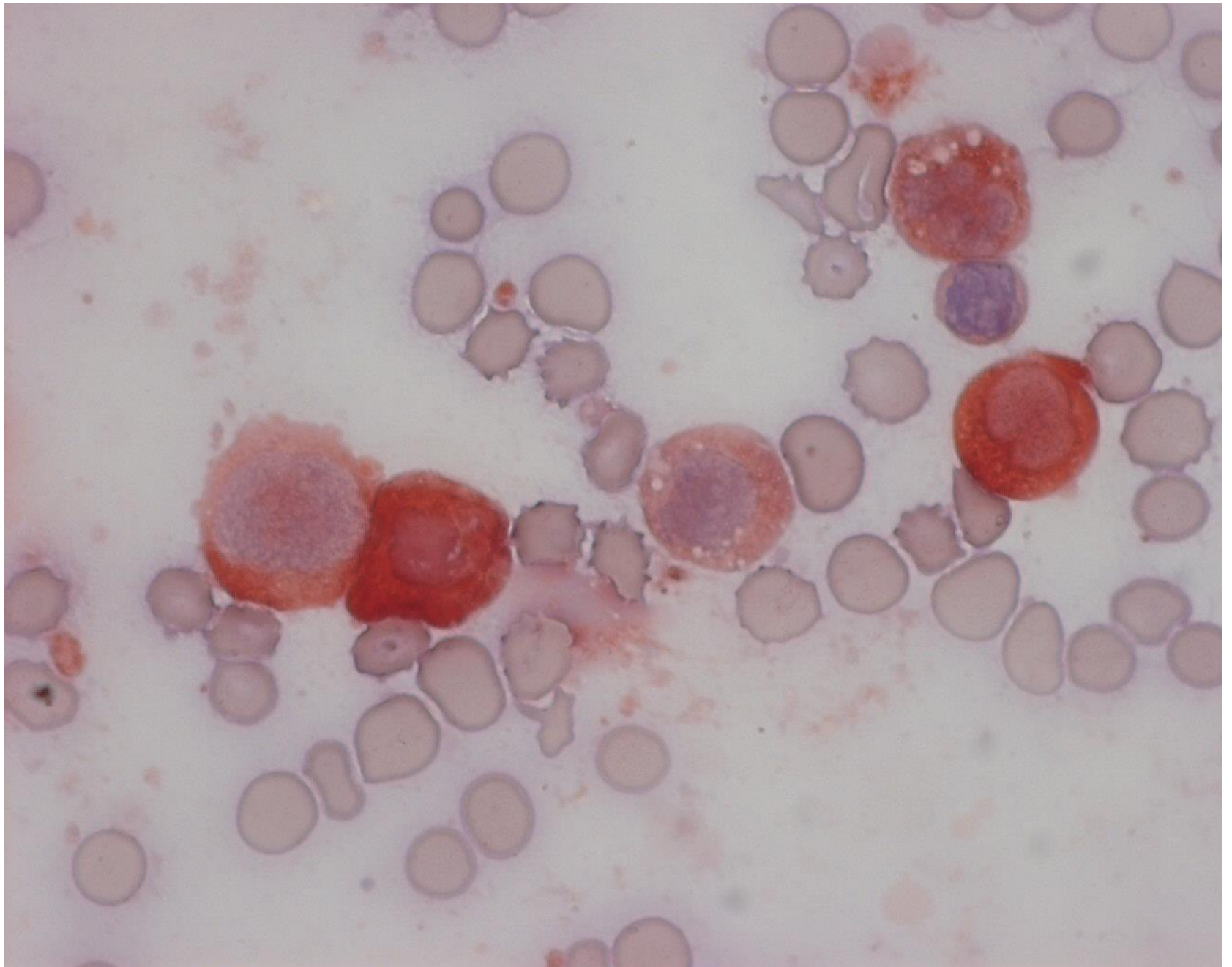
Monoblast/promonocyt vs monocyte

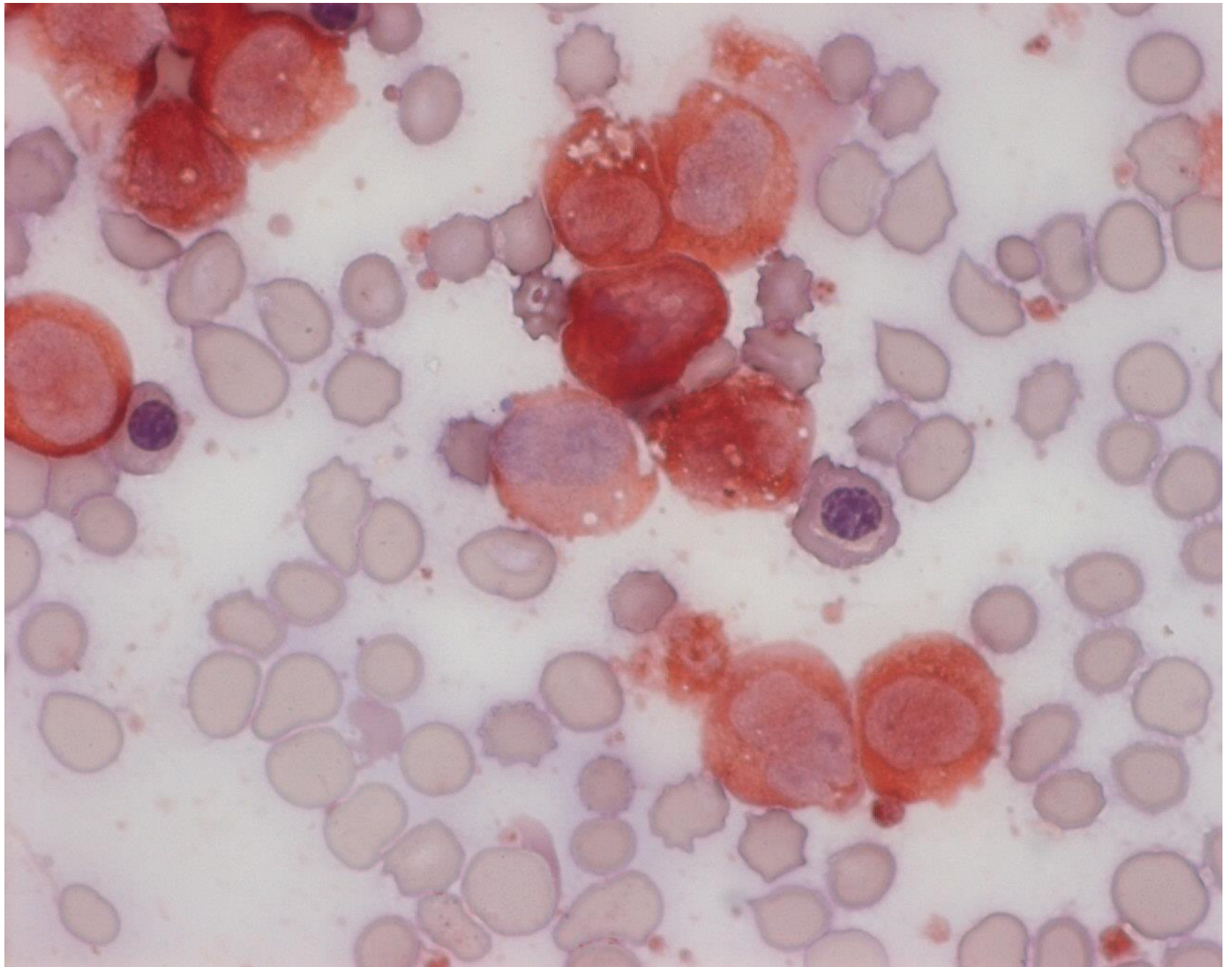


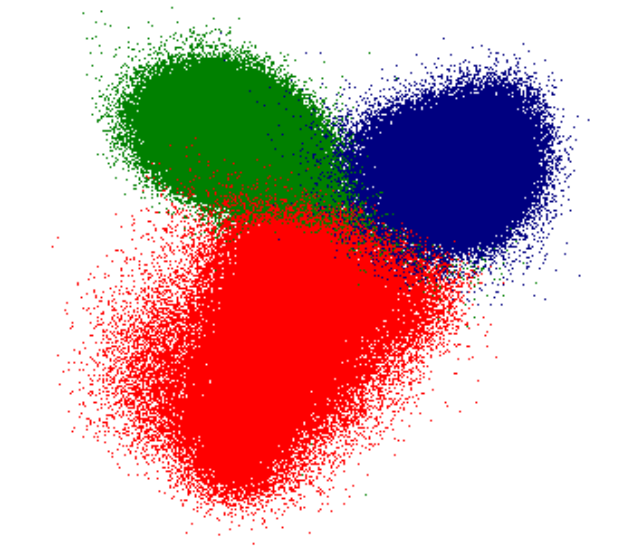
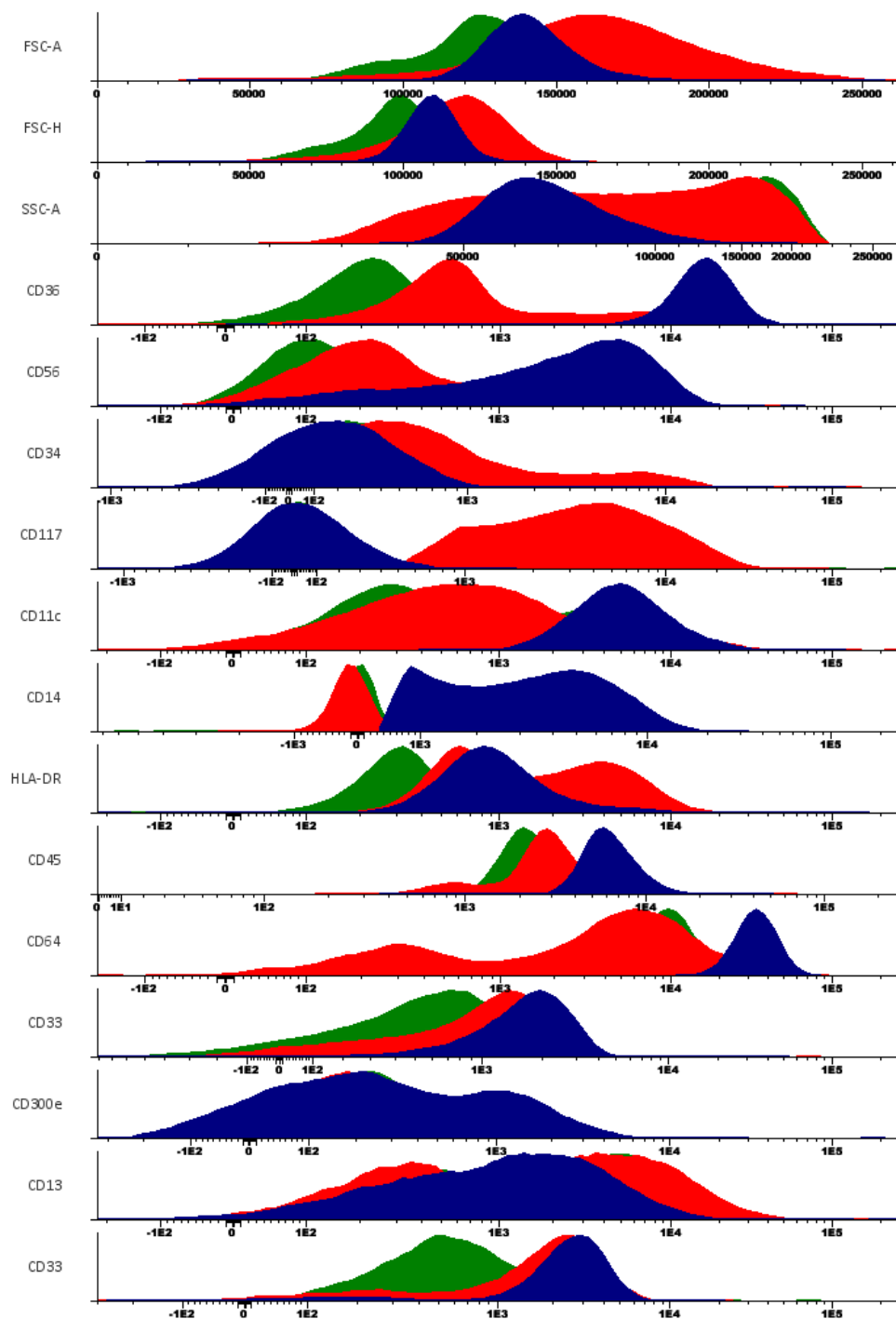


Esterase kleuring

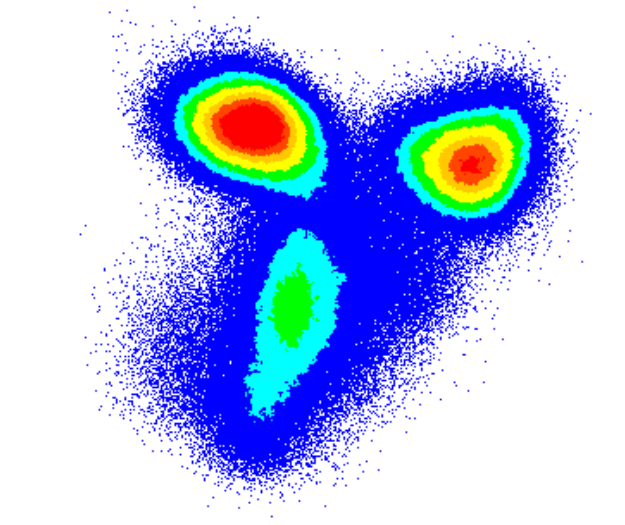








APS 1



APS 1

Monoblasten/promonocyten: CD64++/**CD300e-**
Monocyten: CD64++/CD300e+

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

CMML?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- Leuco $40 \times 10^9/L$
- Plt $110 \times 10^9/L$
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- Trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

CMML?

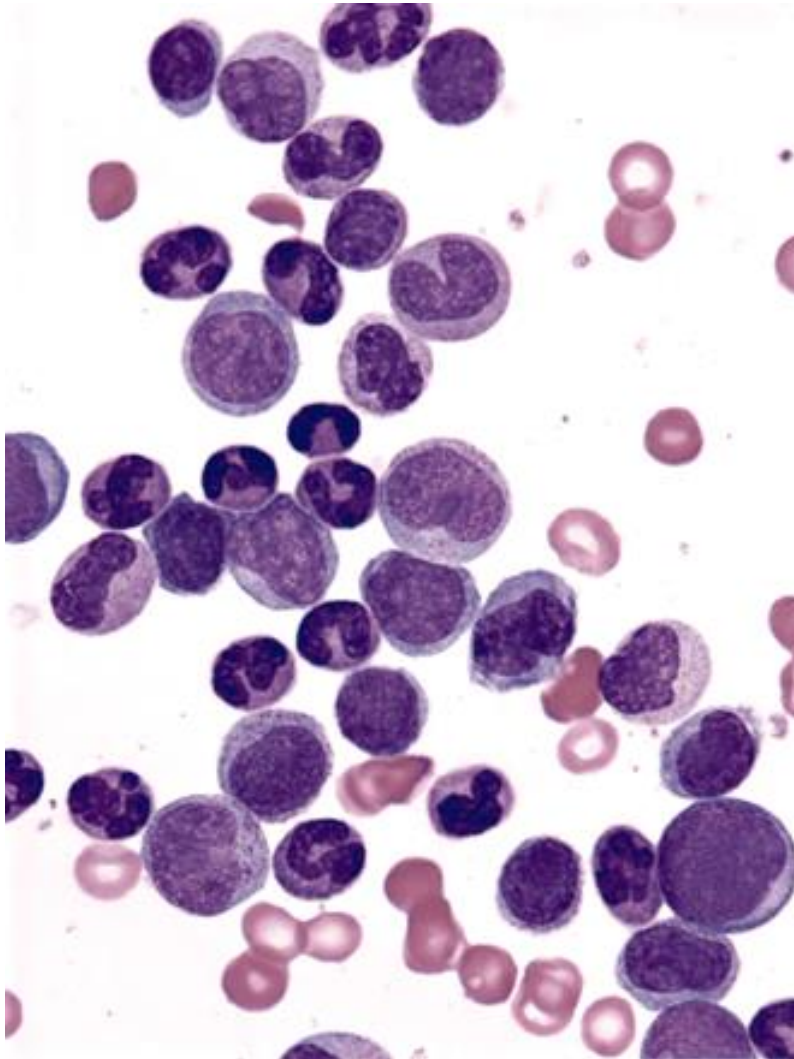
Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- Leuco $40 \times 10^9/L$
- Plt $110 \times 10^9/L$
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele pseudo Pelger-Huet vormen
 - Geringe hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- Trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

Chronische myelomonocytaire leukemie (CMML)



Beenmerg:

Toegenomen, dysplastische myelomonocytose

Afgenomen, dysplastische erythropoiese

Afgenomen dysplastische megakaryopoiese

< 20% blasten:

CMML-1: 5-9%;

CMML-2: 10-19% of Auerstaven

Overig:

Hepato-splenomegalie

Orgaaninfiltratie van monocyttaire cellen

Vaak meerdere (2-5) mutaties

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

CMML?

Telling BM:

3% erythroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocyten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erythropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserythropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

CMML?

Telling BM:

3% erytroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocyten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erytropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserytropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte

Chronic myelomonocytic leukemia

JAK2
CALR
MPL

Exclude MPN and BCR-ABL1

ASXL1
CBL
NRAS
RUNX1
SETBP1

ASXL1, CBL, NRAS, RUNX1 and
SETBP1 poor prognosis

NGS



Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL?
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytemie: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (CEL) (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS

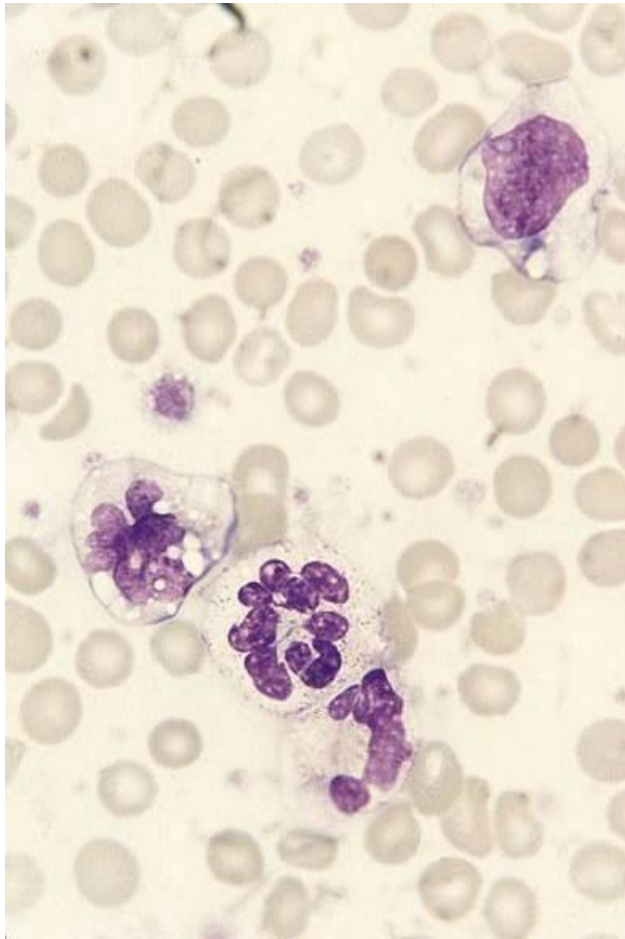
2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1 en andere

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- MDS/MPN met neutrofilie? (atypische CML, aCML)
- **MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T (MDS/MPN-RS-T)**
- (Juveniele MML: JMML)
- **MDS/MPN, U**

MDS/MPN met neutrofilie (aCML)



Bloed:

Sterke leukocytose:

- **> 10% voorstadia**
- **< 20% blasten**
- **< 2% baso's (en eo's)**
- **Sterke dysgranulopoiese**
- **< 10% monocyten**

Anemie

Trombopenie

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

MDS/MPN met neutrofilie?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- Leuco $40 \times 10^9/L$
- Plt $110 \times 10^9/L$
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele Pseudo Pelger Huet vormen
 - Geringe Hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

MDS/MPN met neutrofilie?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- Leuco 40 x 10⁹/L
- Plt 110 x 10⁹/L
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele Pseudo Pelger Huet vormen
 - Geringe Hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

aCML?

Telling BM:

3% erytroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocyten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erytropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserythropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte

Atypical Chronic Myeloid Leukemia

Chronic Neutrophilic Leukemia

aCML/CNL diagnosis

JAK2 V617F
JAK2 exon 12
CALR
MPL
CSF3R
ETNK1
SETBP1

- Exclude MPN mutations and BCR-ABL1
- SETBP1, ETNK1 mutation ~30% in aCML
- CSF3R mutation rare (< 10%) in aCML
- CSF3R mutation very frequent in CNL
- CSF3R: ruxolitinib vs dasatanib



Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL?
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytose: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (CEL) (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS

2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1 en andere

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- MDS/MPN met neutrofilie (atypische CML, aCML)
- MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T? (MDS/MPN-RS-T)
- (Juveniele MML: JMML)
- **MDS/MPN, U**

MDS/MPN met ringsideroblasten en trombocytose: MDS/MPN-RS-T

- **WHO2008: RARS-T**

Bloed:

- $PLT > 450 \times 10^9/L$
- Anemie met dysplasie (soms multilineage)
- $< 1\%$ blasten

Beenmerg:

- $\geq 15\%$ ringsideroblasten
- Erythrocytaire dysplasie (soms multilineage)

Overig:

- Vaak JAK2 mutatie, soms CALR of MPL
- **Vaak SF3B1 mutatie!**
- **WHO2024: nieuwe naam: MDS/MPN-SF3B1-T**

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

MDS/MPN-RS-T?

Telling Bloed:

- Hb 5.8 mmol/L
- Leuco 40 x 10⁹/L
- **Plt 110 x 10⁹/L**
- Diff:
 - 1% blasten
 - 2% promyelocyten
 - 8% myelocyten
 - 6% metamyelocyten
 - 9% staven
 - 54% neutro's
 - 1% eo's
 - 1% baso's
 - 8% monocyt
 - 10% lymfocyten

Aspect bloed:

- Erytrocyten:
 - Licht anisocytose
 - Enkele elliptocyten
- Granulocyten:
 - Hypogranulatie
 - Enkele reusvormen
 - Enkele Pseudo Pelger Huet vormen
 - Geringe Hypersegmentatie
- Monocyten:
 - Soms wat grove korreling
 - Sporadisch afwijkende lobbing
- trombocyten:
 - Sporadisch macrotrombocyt

Man, 65 jaar, forse splenomegalie

MDS/MPN-RS-T?

Telling BM:

3% erythroblasten
1% blasten
2% promyelocyten
8% myelocyten
6% metamyelocyten
61% neutro's
4% eo's
1% baso's
8% monocysten
3% lymfocyten
3% plasmacellen

Aspect:

- Hypercellulair
- Erythropoiese:
 - Matig actief
 - Geringe dyserythropoiese
 - 2% ringsideroblasten
- Granulopoiese:
 - Toegenomen
 - Matige dysgranulopoiese
- Megakaryopoiese:
 - Toegenomen
 - Grote megakaryocyten
 - Hypersegmentatie
 - Enige clustering
- Overig:
 - Sporadisch Seablue histiocyte

Man, 65 jaar

Next Generation Sequencing (NGS) resultaten:

Gene	NM_	cNomen	pNomen	VAF (%)
CSF3R	NM_000760	c.1640G>A	p.(Trp547*)	47
DNMT3A	NM_175629	c.1903C>T	p.(Arg635Trp)	13
DNMT3A	NM_175629	c.1474+1G>A	p.(?)	3

Atypical Chronic Myeloid Leukemia Chronic Neutrophilic Leukemia

aCML/CNL diagnosis

JAK2 V617F
JAK2 exon 12
CALR
MPL
CSF3R
ETNK1
SETBP1

- Exclude MPN mutations and BCR-ABL1
- SETBP1, ETNK1 mutation ~30% in aCML
- CSF3R mutation rare (< 10%) in aCML
- CSF3R mutation very frequent in CNL
- CSF3R: ruxolitinib vs dasatanib



Chronisch myeloproliferatieve aandoeningen (WHO2017/2022)

1. Myeloproliferatieve neoplasieën (MPN), :

- Chronische myeloïde leukemie: BCR::ABL1 fusie: CML
- Chronische neutrofiele leukemie: CNL?
- Polycythemia vera: PV
- Essentiële trombocytose: ET
- Primaire myelofibrose: PMF
 - PMF, prefibrotische fase
 - PMF, fibrotische fase
- Chronische eosinofiele leukemie (CEL) (niet nader te specificeren: CEL, NOS)
- Juveniel myelomonocytair leukemie: JMML
- MPN, niet nader gespecificeerd: MPN, NOS

2. Mastocytose

3. Myeloïde en lymfoïde neoplasieën met eosinofilie en tyrosine kinase fusies (MLN-TK): translocaties van PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, JAK2, FLT3 en ETV6::ABL1 en andere

4. Myelodysplastisch/myeloproliferatieve neoplasieën (MDS/MPN):

- Chronische myelomonocytair leukemie: CMML
- MDS/MPN met neutrofilie (atypische CML, aCML)
- MDS/MPN met SF3B1 en trombocytose: MDS/MPN-SF3B1-T (MDS/MPN-RS-T)
- (Juveniele MML: JMML)
- **MDS/MPN, NOS!**

Myelodysplastisch/myeloproliferatieve ziekten

Primair

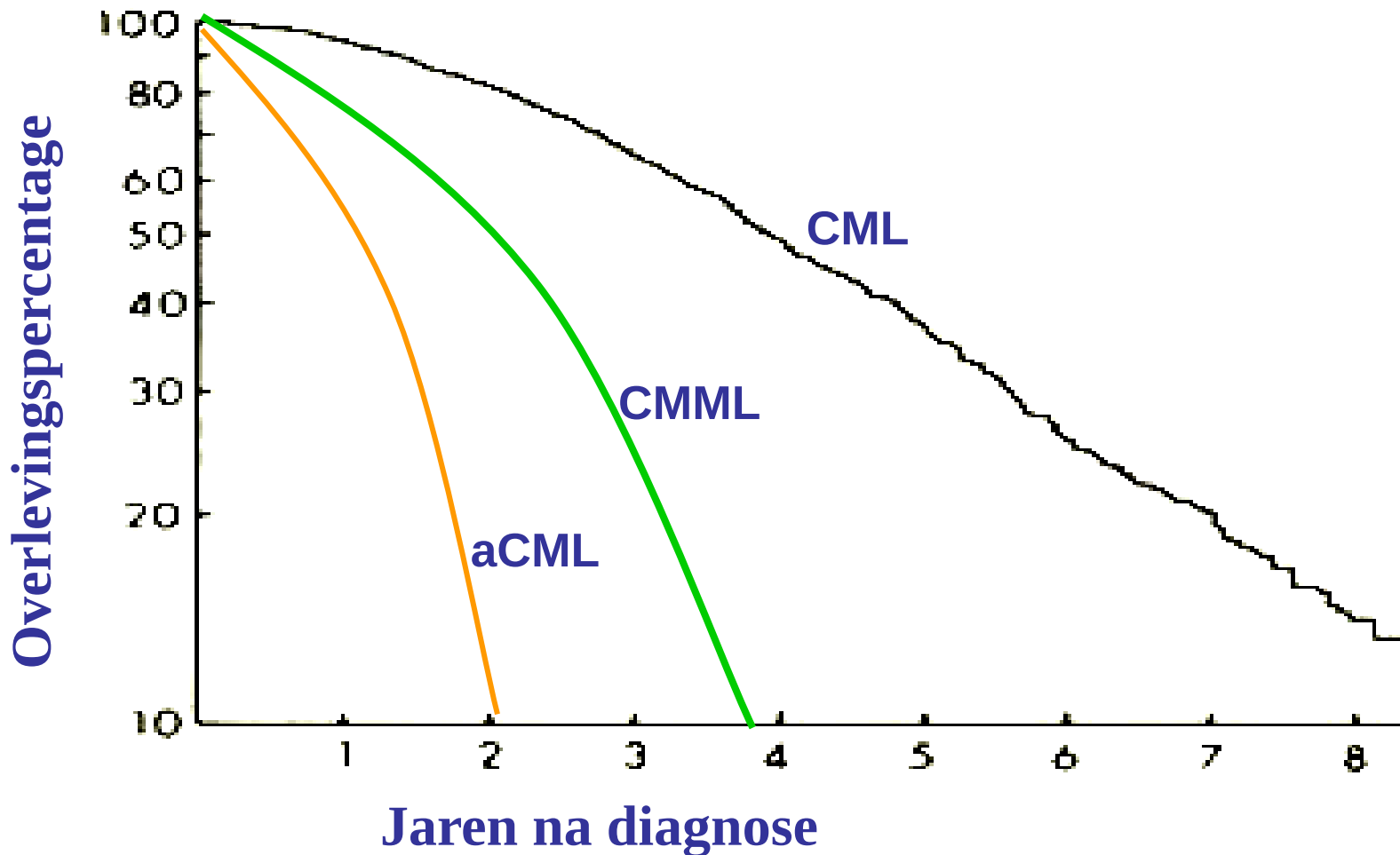
- Bij stellen van **diagnose** zowel MDS als MPN kenmerken!

WHO

Secundair vanuit MPN:

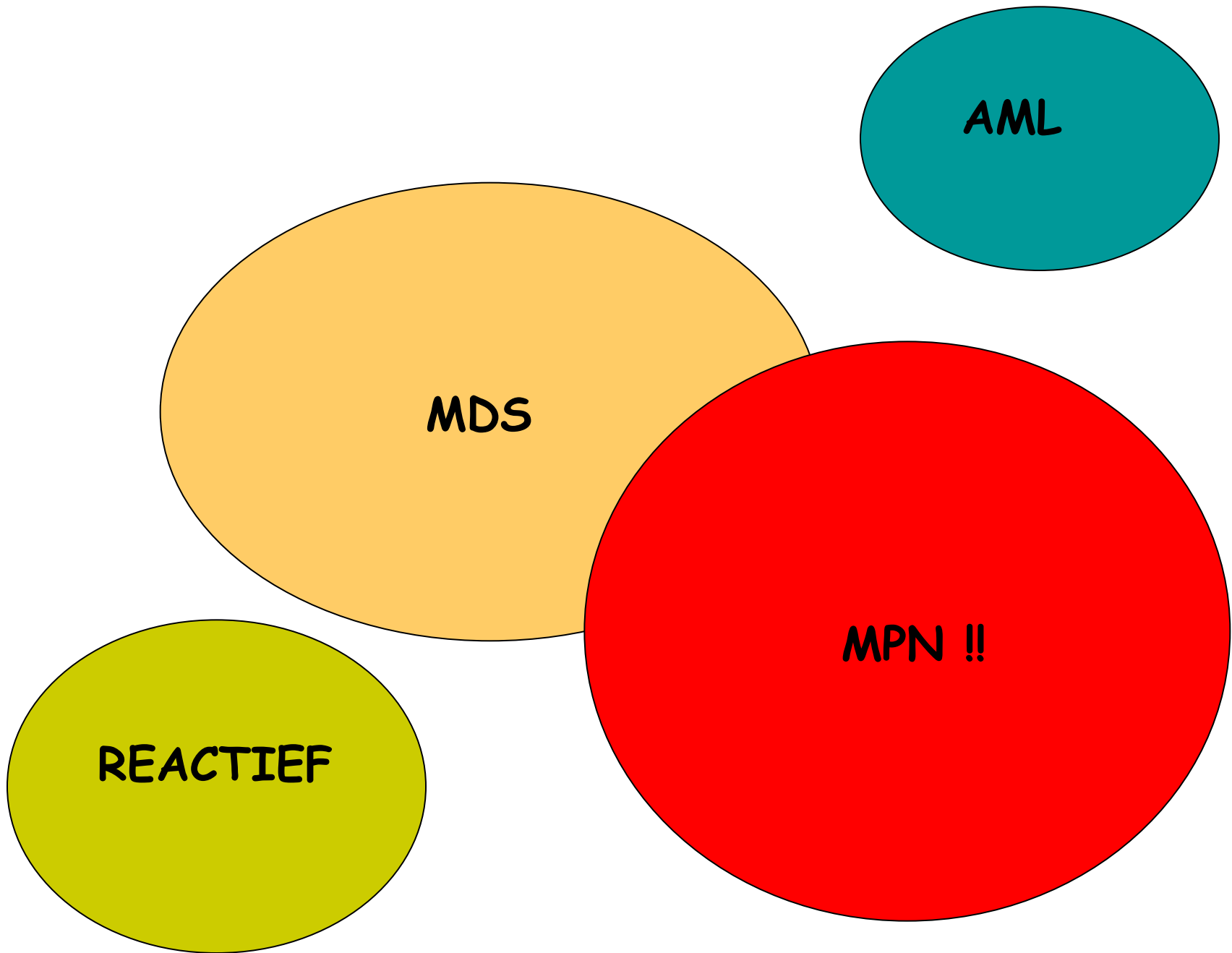
- CML in transformatie
- PV in transformatie
- ET in transformatie
- PMF in transformatie
- Evolutie naar MDS (zelden)
- Groeifactoren
- Chemotherapie

Overleving bij CML, aCML of CMML



Therapie:

Allogene beenmergtransplantatie!



Usual features of myeloid disorders at diagnosis

Disease	BM cellularity	% marrow blasts	Maturation	morphology	hematopoiesis	Blood counts	Organo-megaly
Mypro	++	<10%	++	normal	effective	increased	common
MDS	++/-	<20%	+	dysplasia	ineffective	cytopenia	uncommon
Mypro/ MDS	++	<20%	+	dysplasia	Effective/ ineffective	variable	common
AML	++/-	≥20%	+/--	Normal/ dysplasia	ineffective	variable	uncommon

*Je gaat het pas zien
als je het doorhebt*

J. Cruijff

