

Uw diagnose?

A.V. de Jonge¹, dr. M.E.D. Chamuleau², dr. M.J. Wondergem²

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:414-5)

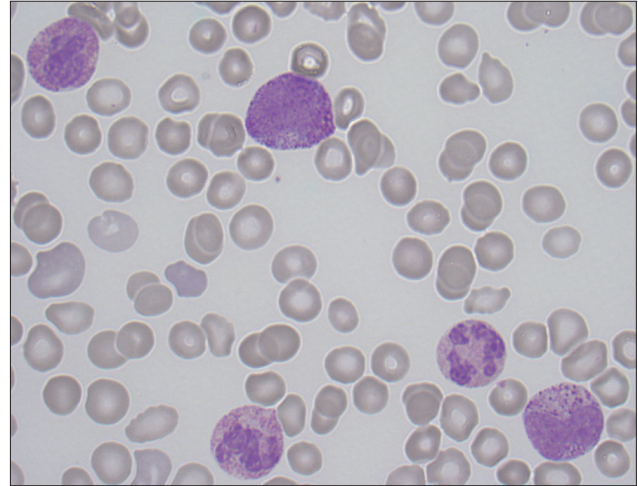
CASUS

Een 54-jarige vrouw presenteert zich met moeheid en pijn in de linkerflank. Bij navraag blijkt zij een verminderde eetlust en snel een vol gevoel te hebben. Tevens heeft zij last van nachtzweeten, wat zij zelf wijt aan de overgang. Haar gewicht is stabiel, zij heeft geen last van infecties en er is geen sprake van hemorragische diathese.

Zij heeft een blanco voorgeschiedenis en gebruikt behoudens enkele vitaminesupplementen geen medicatie. Zij rookt niet en drinkt alleen alcohol bij sociale gelegenheden.

Bij lichamelijk onderzoek wordt splenomegalie gevonden, waarbij de milt tot 12 cm palpabel is onder de ribbenboog.

Laboratoriumdiagnostiek bij presentatie toont leukocyten van $218 \times 10^9/l$, trombocyten van $276 \times 10^9/l$ en een Hb van 6,9 mmol/l en erytroblasten. Leukocytendifferentiatie toont veel segmenten ($140 \times 10^9/l$), staven ($12 \times 10^9/l$), metamyelocyten ($12 \times 10^9/l$), myelocyten ($11 \times 10^9/l$) en promyelocyten ($3,7 \times 10^9/l$) met 4% blasten, 1% eosinofielen, 2% basofielen en enkele lymfocyten en monocyt (4,6%). Beenmergonderzoek resulteert in een 'dry tap'. Een botbiopt is verricht.



FIGUUR 1. Morfologie perifere bloeditstrijk.

WAT IS UW DIAGNOSE?

Wat toont de figuur? Gegeven hierbij de uitslag van de perifere leukocytendifferentiatie, welke diagnose stelt u?

¹oudste coassistent, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc. Correspondentie graag richten aan mw. A.V. de Jonge, afdeling hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 06 29 58 22 31, e-mailadres: a.dejonge1@vumc.nl



Nederlandse Vereniging voor Hematologie



SAVE THE DATE: DUTCH HEMATOLOGY CONGRESS 2019

Van 23 t/m 25 januari 2019 vindt het 13th Dutch Hematology Congress plaats in congrescentrum Papendal te Arnhem. Zet deze datum in uw agenda en bezoek de website www.hematologiecongres.nl voor meer informatie. Graag zien we u op het 13th DHC!!

Antwoord: Morfologie van de perifere bloeduitsrijk toont dysplasia van met name de neurofiele granulocten. Elders in het bloedbeeld worden erytroblasten gezien. In het botbiopt wordt hypercellulair beenmerg gezien met een vrijwel afwezige rode reeks en dysplasia in de overheersende witte reeks. Moleculaire diagnostiek is negatief voor *BRC-ABL* en 'next generation sequencing' toont aanwezigheid van *JAK2*-, *KIT*- en *FET2*-mutaties. Er is sprake van normale cytogenetica. Met bovenstaande uitslagen kan de diagnose atypische chronische myeloïde leukemie worden onderbouwd. Aangezien het aantal myeloïde voorlopers hoger is dan 10%, bestaat er bij de aanwezigste dysplasia een voorkeur voor de diagnose atypische chronische myeloïde leukemie, boven een diagnose van neurofiele leukemie. Atypische chronische myeloïde leukemie (*aCMML*) heeft zowel myelodysplastische als myeloproliiferatieve kenmerken en is daarmee een zeldzaam subtype van de myelodysplastische/myeloproliiferatieve neoplasmata (*MDS/MPN*). Karakteristiek is de aanwezigheid van het *BRC-ABL1*-fusiegen (*t(9;22)*).¹ Atypische *aCMML* presenteert zich met een perifere leukocytose op basis van neurofiele en neutrofile voorlopers, zoals promyelocyt, myelocyt en metamyelocyt, gecombineerd met dysgranulopoesis. Hierin komt atypische *aCMML* overeen met chronische myeloleukemie (*CML*), welke zich eveneens presenteert als een *BRC-ABL*-negatieve leukemie met een verhoogd neurofiele aantal. Atypische *aCMML* karakteriseert zich verder door geen of minimale absolute basofiele ($<2\%$ van de leukocyt) en monocytose ($<10\%$ van de leukocyt). De aanwezigheid van *BCR-ABL1* sluit *aCMML* uit. De WHO-criteria beschrijven bij *aCMML* afwezigheid van *FDGFR4*-, *FDGFRB*-, *FGFR1*- of *PCML-JAK2*-translocaties.² Naast bovengenoemde kenmerken presenteert *aCMML* zich vaak met splenomegalie en anemie.²

Het percentage basofiele bij onze patiënte (2%) was onvolledige reden om de diagnose *aCMML* te verwerpen. Vanwege het weinig voorkomen van *aCMML* zijn er geen duidelijke incidentiecijfers bekend. In de literatuur zijn enkele case-series beschikbaar met *aCMML*-cohorten van 20 tot 65 patiënten.³⁻⁶ In deze case-series wordt een mediane overleving

REFERENTIES

1. Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127(20):2391-405.
2. Dao K-HT, et al. What's different about atypical CML and chronic neutrophilic leukemia? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015;264-71.
3. Gotlib J, et al. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis and treatment. Blood 2013;122(10):1707-11.
4. Breccia M, et al. Identification of risk factors in atypical chronic myeloid leukemia. Haematologica 2006;91:15668.
5. Wang SA, et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Blood 2014;123:2645-51.
6. Patnaik MM, et al. Targeted next generation sequencing and identification of risk factors in World Health Organization defined atypical chronic myeloid leukemia. Am J Hematol 2017;92:542-8.
7. Smit L, et al. Moleculaire mutaties als additionele leidraad voor de diagnose, prognose en behandeling van myeloproliiferatieve aandoeningen. Ned Tijdschr Geneesk 2017;142:21-8.
8. Maxson JE, et al. Oncogenic CSF3R mutation in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. N Engl J Med 2013;368:1781-90.
9. Jones AV, et al. Widespread occurrence of the *JAK2* V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. Blood 2005;106:2162-8.
10. Levine RL, et al. The *JAK2* V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. Blood 2005;106:3377-9.
11. Puccia S, et al. Targeting JAK2 to help hundreds: JAK, MAPK and ROCK pathways as drugable targets in atypical chronic myeloid leukemia. Mol Cancer 2018;17:40.
12. OONTVANGEN 25 MEI 2018, GEACCEPTEERD 24 JULI 2018.

van 10,8-30 maanden beschreven. Tevens is er een kans van 40% op transformatie naar AML. Vooral is een allogene stamceltransplantatie de enige curatieve behandeling. Een palliatieve behandeling is mogelijk met hydroxyurea, interferon- α en afhankelijk van de aanwezigste mutatie een SFK-kinaseremmer (zoals dasatinib) of een JAK-remmer (ruxo-*替尼*).³

De belangrijkste voorkomende mutaties bij *aCMML* zijn *CSF3R* (8-59%), *SETBP1* (25%) en *ETNK1* (9%).^{5,7,8} Andere mutaties die vaak worden gezien zijn *ASXL1* (28%), *TET2* (16%) en *NRAS* (16%). Minder frequent voorkomend zijn de *JAK2-V617F*-mutatie (5-8%), *RUNX1*, *SRSF*, *SFB1*, *KRAS*, *EZH2*, *IDH2*, *ZRSR2*, *PTPN11* en *FLT3-TKD*.^{2,5,6} Percentages van de voorkomende mutaties verschillen in de literatuur, omdat *aCMML* vaak wordt samengenomen met andere 'CML-achtige entiteiten', zoals *aCMML* en atypische *MDS* of wordt geschaard onder de groep *MPN's*.^{2,9,10} De ingewikkelde diagnosestelling maakt een exacte weergave van het aantal voorkomende mutaties bij *aCMML* lastig. Het voorkomen van bepaalde mutaties kan wel aanleiding geven tot 'targeted therapy'. Zo kunnen bij patiënten met een *CSF3R*-mutatie SFK-TNK2-kinaseremmers (zoals dasatinib) of JAK-kinaseremmers (zoals ruxo-*替尼*) worden ingezet, en kan bij patiënten met een *JAK2-V617F*-mutatie behandeling met ruxo-*替尼* worden overwogen.^{3,8,11}

De *SETBP1*- en *ASXL1*-mutaties lijken gepaard te gaan met een slechtere prognose. De *ETNK1*-mutatie komt bij 33% van de gevallen gelijktijdig voor met de *SETBP1*-mutatie. Zowel de chronische myelomonocytair leukemien.⁷

Bij onze patiënte werd in afwachting van cytogenetica en moleculaire diagnostiek gestart met hydroxyurea, waarop het leukocytengetal daalde naar $16 \times 10^9/l$ en de splenomegalie geheel verdween. Patiënte werd vervolgens behandeld met de eerste inductiekur volgens HOVON 132 (idarubicine 12 mg/m² gedurende drie dagen in combinatie met cytarabine 200 mg/m² gedurende zeven dagen). Hierop kwam zij in complete remissie en kon zij spoedig daarna een allogene stamceltransplantatie van een 'sibling'-donor ondergaan.