

**EXPERTISE EN DIENSTVERLENING  
KWALITEIT VAN LABORATORIA**

**COMMISSIE VOOR KLINISCHE BIOLOGIE  
EXPERTENCOMITE**

**EXTERNE KWALITEITSEVALUATIE VOOR  
ANALYSES KLINISCHE BIOLOGIE**

**DEFINITIEF GLOBAAL RAPPORT  
BEENMERGONDERZOEK  
ENQUETE 2019/1**

**Sciensano/ Beenmergonderzoek/123-NL**

Expertise en dienstverlening  
Kwaliteit van laboratoria  
J. Wytsmanstraat, 14  
1050 Brussel | België

[www.sciensano.be](http://www.sciensano.be)

## EXPERTENCOMITE

<b>Sciensano</b>					
Secretariaat		TEL:	02/642.55.22	FAX:	02/642.56.45
Dr. Bouacida L.	Enquêtecoördinator	TEL:	02/642.53.83		
		e-mail:	lobna.bouacida@sciensano.be		
Dr. Vernelen K.	Vervanger enquêtecoördinator	TEL:	02/642.55.29		
		e-mail:	kris.vernelen@sciensano.be		
<b>Experten</b>	<b>Instelling</b>				
Dr. Brusselmans C.	UZ Leuven				
Dr. Bulliard G.	Grand Hôpital de Charleroi				
Dr. Chatelain B.	UCL Louvain				
Dr. Jacquemin M.	UZ Leuven				
Dr. Jochmans K.	UZ Brussel				
Dr. Kornreich A.	Grand Hôpital de Charleroi				
Dr. Lazarova E.	CHR de la Haute Senne				
Dr. Meeus P.	OLV Ziekenhuis Aalst				
Dr. Monfort M.	Centre Hospitalier Chrétien Liège				
Dr. Mullier F.	UCL Louvain				
Dr. Rummens J-L.	Jessa Ziekenhuis				
Dr. Van Honsebrouck A.	Militair Hospitaal Koningin Astrid				

Een voorlopige versie van dit rapport werd voorgelegd aan de experten hematologie op: 24/01/2020  
Dit rapport werd besproken in de vergadering van het expertencomité hematologie van: 28/01/2020

**Autorisatie verspreiding rapport:** Door L. Bouacida, enquêtecoördinator, op 20/02/2020.

Alle rapporten zijn tevens te raadplegen op onze website:  
[https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external\\_quality\\_reports/\\_nl/rapports\\_annee.htm](https://www.wiv-isp.be/QML/activities/external_quality_reports/_nl/rapports_annee.htm)

## INHOUDSTAFEL

<b>ENQUETE SPECIFIEKE INFORMATIE .....</b>	<b>4</b>
<b>BEENMERG H/16841 .....</b>	<b>5</b>
<b>DEELNAME.....</b>	<b>5</b>
<b>RESULTATEN VAN DE DEELNEMERS.....</b>	<b>6</b>
<b>BESPREKING .....</b>	<b>7</b>
<b>OVERZICHT TABELLEN VAN DE ANTWOORDEN VAN DE LABORATORIA.....</b>	<b>13</b>

## ENQUETE SPECIFIEKE INFORMATIE

De enquête beenmergonderzoek 2019/1 werd verstuurd op 2 december 2019. De afsluitingsdatum voor het ingeven van de resultaten was 16 december 2019. De resultaten werden besproken en gevalideerd tijdens de vergadering van het comité van experts op 28 januari 2020. Het globale rapport was beschikbaar op 20/02/2020.

De laboratoria ontvingen een USB-stick met beelden van het bloeditstrijkje **H/16952** en het beenmerg **H/16841** en de volgende klinische en biologische gegevens:

Deze 75-jarige patiënt meldt zich op de spoedgevallendienst voor febrile neutropenie. Hij is bekend voor een chronische lymfatische leukemie (CLL) die gedurende 8 maanden werd behandeld met Obinutuzumab-Chlorambucil. Deze behandeling moest twee maanden geleden worden opgeschort vanwege ernstige neutropenie en trombocytopenie. Een bloedarmoede met een verhoogd LDH trad geleidelijk op. Bij opname op de spoedgevallendienst gebruikt de patiënt aciclovir (800 mg, ½ co, 3x/dag), cotrimoxazol (1 co, 3x/week), pantoprazol (20 mg, 1x/dag), allopurinol (300 mg, 1x/dag), Asaflow® (80 mg, 1x/dag).

Twee dagen na opname wordt een beenmergonderzoek uitgevoerd. Hier is het bloedbeeld die ermee gepaard gaat:

RBC:  $2.18 \times 10^{12}/l$

Hb: 75 g/l

HCT: 0.228 l/l

VCM: 104.5 fl

WBC:  $2.8 \times 10^9/l$

Bloedplaatjes:  $21 \times 10^9/l$

De artsen vragen hoe dit bloedbeeld in het licht van het beenmergonderzoek moet worden verklaard:

- 1: door een evolutie van de CLL?
- 2: door één of meer andere etiologische hypothesen?

De laboratoria dienden enkel resultaten door te sturen voor het beenmerg H/16841. Het invoeren van de resultaten kan alleen worden uitgevoerd via onze webapplicatie Toolkit.

Deze enquête heeft een didactisch doel. Gezien de aard van de stalen worden de antwoorden van de laboratoria niet opgenomen in hun algemene evaluatie.

Wij danken Prof. B. Chatelain (CHU UCL Namur) voor het bezorgen van de twee uitstrijkjes, het verstrekken van de nodige klinische inlichtingen en voor het ontwikkelen van de DVD met de digitale uitstrijkjes.

## Deelname

Drie Luxemburgse en 84 Belgische laboratoria hebben aan deze ronde deelgenomen.

## Resultaten van de deelnemers

98% van de laboratoria hebben een interpretatie of een diagnostische oriëntatie gegeven. Allen hebben meerdere diagnoses vermeld die uitgesloten moeten worden.

55 deelnemers (65%) vermelden een medicamenteuze toxiciteit.

Volgende tabel geeft een overzicht van de diagnostische oriëntaties voorgesteld door de deelnemers.

<b>Diagnostische oriëntatie</b>	<b>N</b>
Medicamenteuze toxiciteit	43
Medicamenteuze of infectieuze toxiciteit / hemolytische anemie	11
Regeneratief beenmerg	10
Therapy-related myelodysplastic syndrome	5
Myelodisplasie	2
AML M3	2
Myelodysplastisch syndroom – type multilineage	2
Infectieus of toxisch proces	2
Agranulocytose en megakaryocyttaire hypoplasie	1
Refractaire anemie	1
G6PDH-deficiëntie (Bactrim induceert hemolyse bij G6PDH-deficiënte patiënten)	1
Myelodysplastisch syndroom versus regeneratie	1
Pancytopenie als gevolg van vitamine B12 of foliumzuurdeficiëntie	1
Acute myeloïde pathologie	1
Secundair myelodysplastisch syndroom	1
Myelodysplastisch syndroom – type unilineage	1

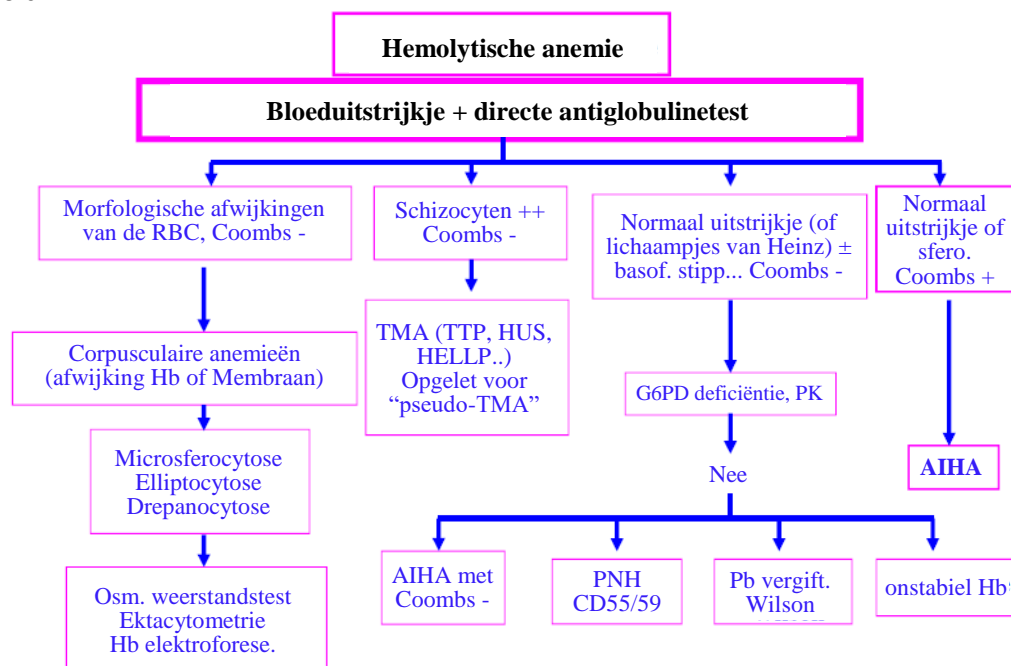
## Bespreking

Deze 75-jarige patiënt meldt zich op de dienst spoedgevallen met febrile neutropenie. Zijn hematologische antecedenten omvatten chronische lymfoïde leukemie (CLL) die wordt behandeld met obinutuzumab (Gazyvaro®) en chlorambucil (Leukeran®), maar waarvan de behandeling moest worden opgeschort vanwege een neutropenie en een ernstige trombopenie (mogelijk een bijwerking van deze chemotherapie). Bij zijn opname neemt de patiënt reeds aciclovir, cotrimoxazol, pantoprazol, allopurinol en Asaflow®. Zijn bloedstaal vertoont een anemie met verhoogd LDH (400 UI/L) en afwezigheid van neutrofielen (< 10/µl)

Rekening houdend met de LDH-toename en met de anemie bij een patiënt met een voorgeschiedenis van CLL, zijn door de klinici drie hoofdtheses naar voren geschoven:

- Een tumorlyssyndroom, weinig waarschijnlijk in dit geval, gezien de leukopenie
- Een acuut worden van de CLL tot een agressief B-lymfoom (syndroom van Richter)
- Een hemolytische anemie.

Het sterk gedaalde haptoglobine (< 0,08 g/L) en de totale bilirubine die licht is toegenomen tot 1,46 mg/dL (normale waarde < 1,30 mg/dL) doen eerder denken aan een hemolytische component. Er dient dan een bloeditstrijkje te worden afgenomen om de morfologie van de rode bloedcellen te evalueren, evenals een directe antiglobulinetest (directe Coombs-test). Afhankelijk van de verkregen resultaten kunnen vervolgens bijkomende tests worden gedaan: het CeReCAI (Frans referentiecentrum voor auto-immune cytopenieën) heeft daarvoor onderstaand algoritme voorgesteld.



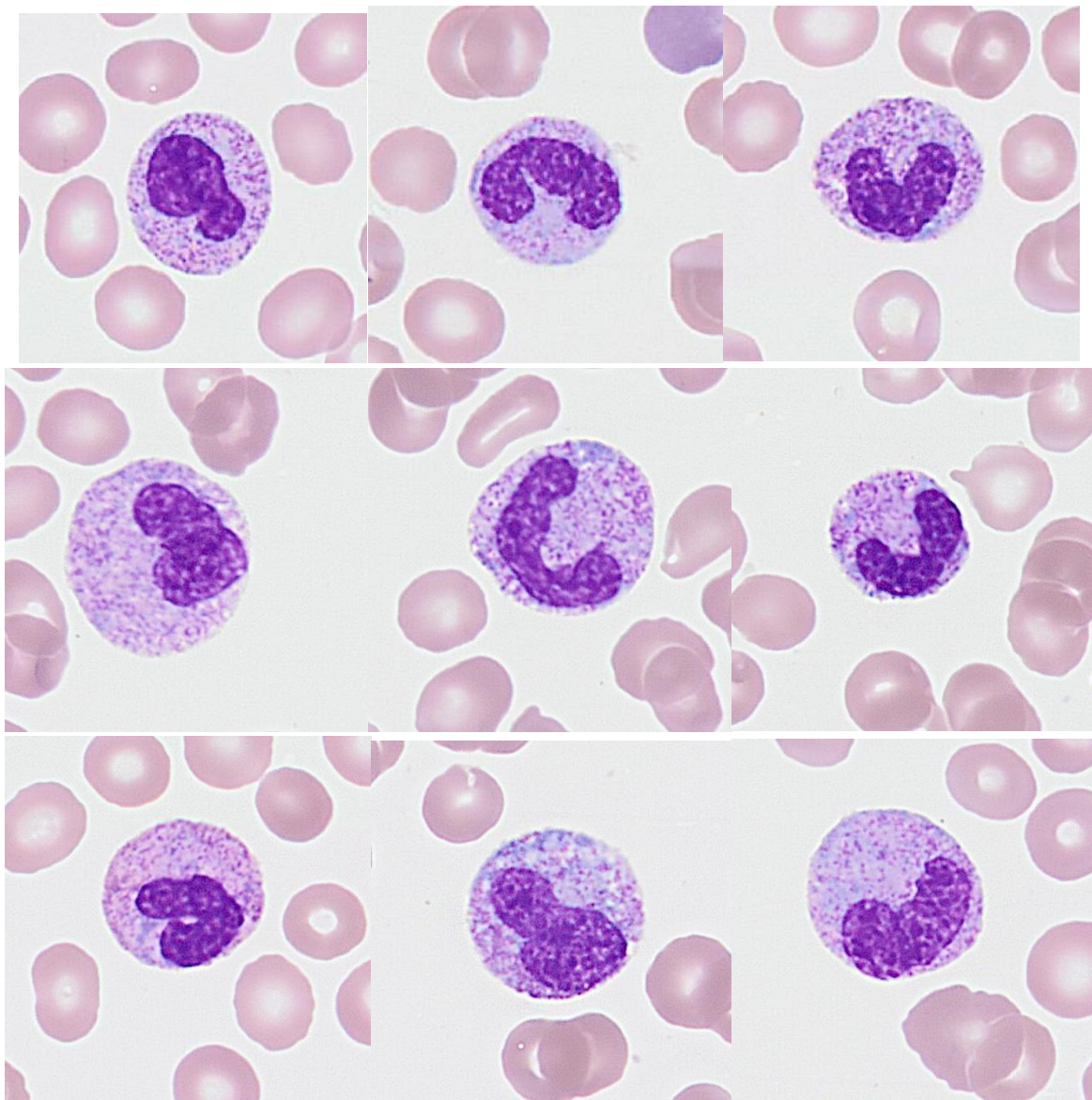
Voor onze patiënt bleek de directe antiglobulinetest negatief. In het bloeditstrijkje waren schaarse schizocyten aanwezig en hier en daar erythrocyten met basofiele stippeling. De relatieve reticulocytose was licht verhoogd, maar in absolute waarde binnen de referentiewaarden. Op grond van deze resultaten werden bijkomende onderzoeken verricht:

- Zoeken naar een tekort aan intra-erythrocytaire enzymen: negatief
- Zoeken naar een PNH-kloon: negatief
- Opsporing van koude agglutinenen: negatief
- Een myelogram: resultaten zijn hieronder vermeld.

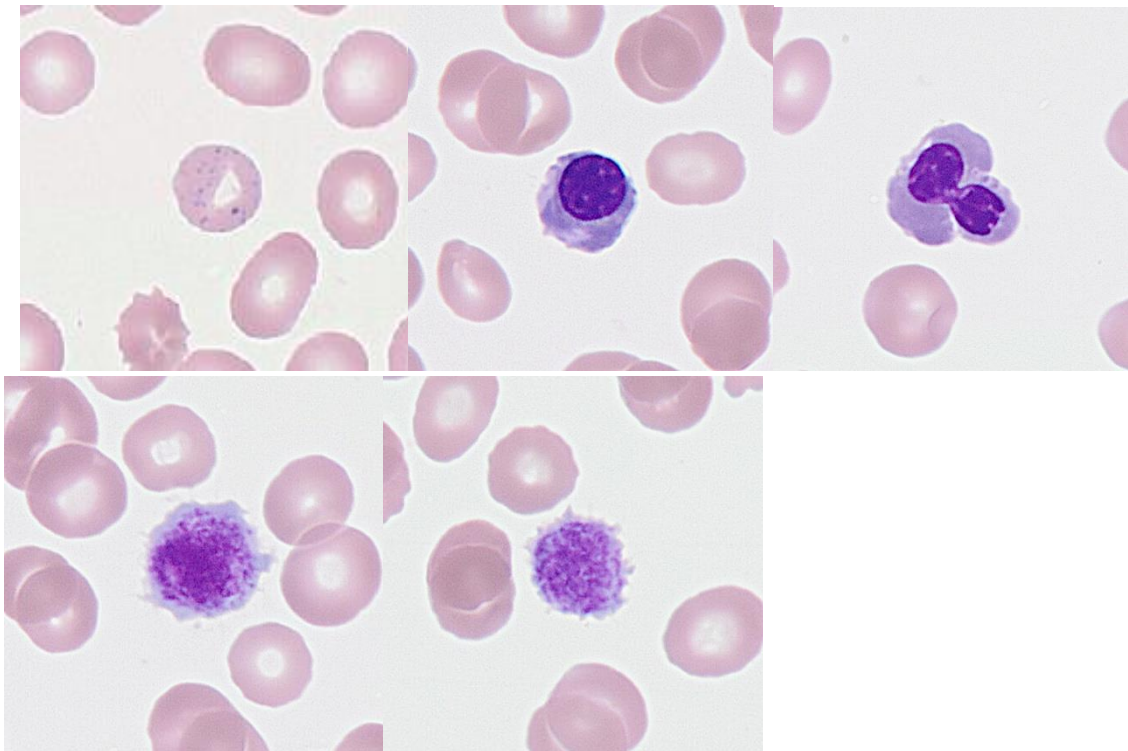
## Bloeduitstrijkje

Op de dag van de afname van het myelogram vertoont het hemogram een macrocytaire anemie van graad 3, een leukopenie van graad 2 en een trombopenie van graad 4. De leukocytenformule is grotendeels lymfocytair, met aanwezigheid van een erytromyelemie zonder circulerende blasten. We stellen een neutropenie vast met 500 neutrofielen/ $\mu$ l, wat beter is dan op de dag van de opname.

Het morfologisch onderzoek van de cellen van het bloeduitstrijkje vertoont hyposegmentatie van de polynucleairen, een onvolledige condensatie van het chromatine (gigantisme) en de aanwezigheid van lichaampjes van Döhle, evenals hier en daar schaarse erythrocyten met basofiele stippeling. De Perls-reactie op het bloed (niet weergegeven) heeft bevestigd dat laatstgenoemden in werkelijkheid siderocyten zijn (Pappenheimerlichaampjes onder MGG-kleuring). In de rode reeks wordt een erytroblastose waargenomen (met tweekernige vorm), schaarse schizocyten. Reuzenbloedplaatjes zijn niet zeldzaam.

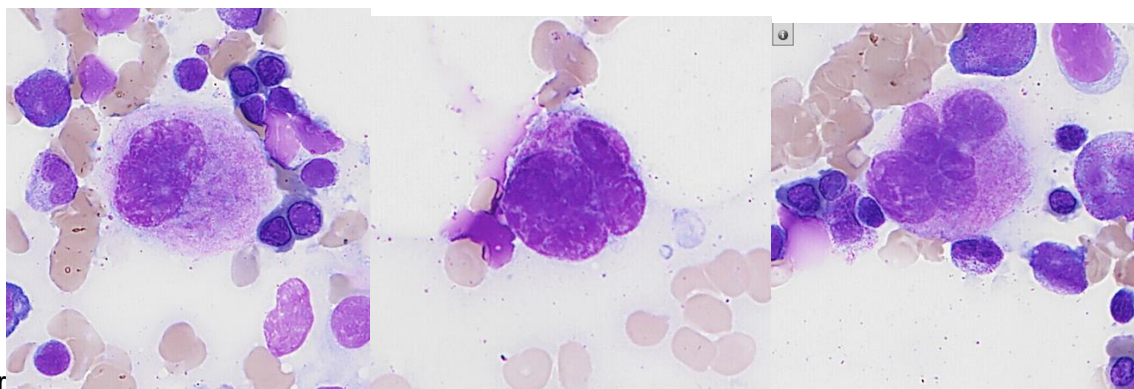






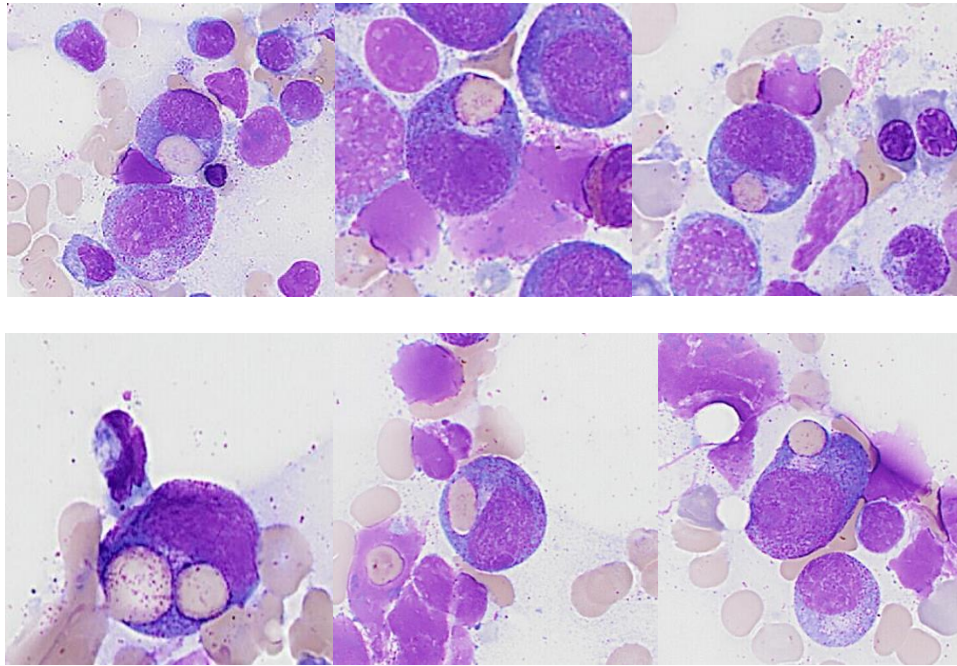
### **Myelogram**

Het myelogram toont een merg van behoorlijke cellulariteit voor die leeftijd, waarin megacaryocyten aanwezig zijn. Men kan daarin de heterogeniteit qua grootte en dysplasie (grootte van het cytoplasma afwijkend ten opzichte van de ploïdie) waarnemen.



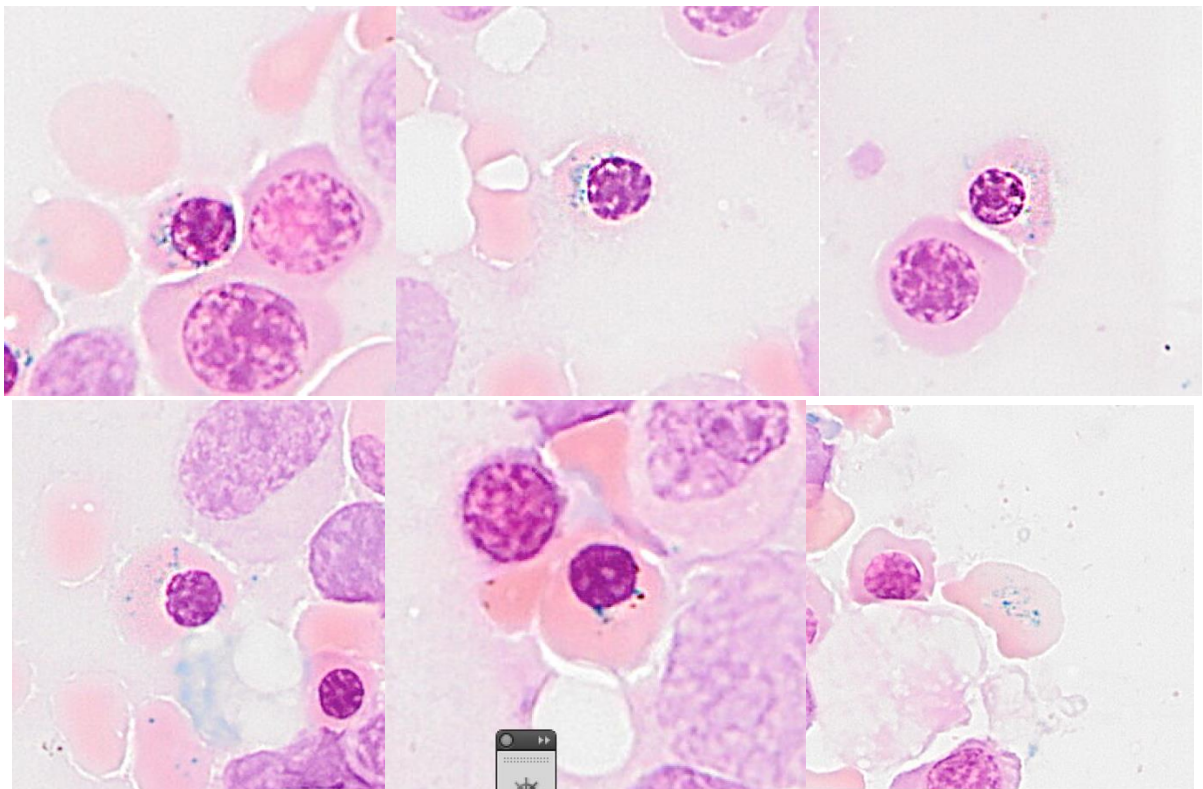
De granulo-erythropoietische verhouding is verlaagd. De erythrocytaire reeks vertoont megaloblastose.

De granulocyttaire reeks vertoont dan weer een rijpingsstoornis, met een hiaat in het stadium promyelocyt/myelocyt en vertoont dysgranulopoïese: gigantisme en aanwezigheid van reuzenmetamyelocyten, vacuolisatie, aanwezigheid van pseudo-Pelgervormen. Ook is erytrofagocytose door onrijpe granulocyttaire cellen op te merken.



Er valt geen blasten exces of overmaat aan lymfocyten op te merken. Wel kan men de aanwezigheid van talrijke mastocyten opmerken die geen tekenen van anarchie vertonen.

De Perls-kleuring vertoont een overmaat aan reserve-ijzer (Perls-reactie van type III) met pathologische sideroblastose: aanwezigheid van sideroblasten van type 2, aanwezigheid van enkele sideroblasten van type 3 (ringed-cells) met een percentage van minder dan 15% en aanwezigheid van siderocyten.



## Bespreking myelogram

Het myelogram maakt het mogelijk massale infiltratie door de cellen van de CLL uit te sluiten, evenals een agressievere transformatie (syndroom van Richter) die tot uiting zou komen door de aanwezigheid van een overmaat aan lymfoïde cellen van onrijpe aard.

Ter informatie: 2 tot 8% van de patiënten met CLL ontwikkelen een transformatie (DLBCL, lymfoom van Hodgkin (zeldzaam)). Deze transformaties kunnen optreden in gelijk welk stadium van de ziekte. De diagnose van een syndroom van Richter gebeurt op anatomo-pathologische basis na biopsie van een ganglion. Het is eveneens nuttig eraan te herinneren dat een histologische transformatie ook waarneembaar is bij patiënten met B-neoplasieën van lage graad; de term "syndroom van Richter" wordt alleen gebruikt in het kader van chronische lymfoïde leukemie/SLL.

Men merkt een dysmyelopoïesis op zonder dat men duidelijk het onderscheid kan maken tussen MDS en mergtoxiciteit die verband houdt met een behandeling met medicijnen, met name cotrimoxazol of een andere toxische stof. Men zal zich immers herinneren dat meerdere, weliswaar niet vaak voorkomende maar potentieel ernstige hematologische afwijkingen, zijn gerapporteerd na het innemen van cotrimoxazol. De incidentie van deze hematologische toxiciteit is onbekend maar kan oplopen tot 5,5 gevallen/100 000 voorschriften van trimethoprim-sulfamethoxazol.

De erytrofagocytose door onrijpe cellen van de granulocyttaire reeks werd gerapporteerd in blasten van acute leukemie maar ook bij MDS (onder andere IdR20q).

Wat myelodysplastische syndromen betreft bij patiënten met CLL, zijn in een retrospectieve studie die in de Verenigde Staten werd gehouden en in 2016 werd gepubliceerd (Tambaro FP et al., *Leukemia* 2016) de epidemiologische kenmerken opgenomen van patiënten met CLL bij wie naderhand een acute leukemie of een MDS werd gediagnosticeerd. Op de 95 patiënten die men over een periode van 30 jaar kon identificeren, ontwikkelden er 57 een MDS. Hun epidemiologische kenmerken zijn opgenomen in de tabel hierna:

Mediane leeftijd bij de MDS-diagnose	68 jaar (42-85)
Mediane periode tussen de CLL-diagnose en de MDS-diagnose	67 maanden (3-318)
Mediaan aantal behandelingen voor de CLL: 1 (0-8)	
- 0 (MDS beschouwd als de novo)	14%
- 1	44%
- 2	16%
- ≥ 3	26%
Toegediende behandeling voor de CLL:	
- Geen (MDS beschouwd als de novo)	14%
- Chlorambucil	14%
- Fludarabine	79%
- CHOP-like	12%
- Monoclonale antistoffen (anti CD19 of anti CD20)	65%
- HCVAD	50%
- ASCT	9%
- Allo-HSCT	2%
- Andere	16%
Aanwezigheid van een complex caryotype	51%
IPSS-score:	
- High risk	12%
- Intermediate 2	26%
- Intermediate 1	44%
- Low risk	11%
- Niet berekend	7%
Evolutie van MDS tot acute leukemie	18%



## **Evolutie van de patiënt**

Uit voorzorg zijn alle behandelingen met geneesmiddelen die niet onmisbaar waren, zoals Bactrim, onderbroken na het myelogram. Enkele dagen na het myelogram namen de neutrofiele granulocyten opnieuw toe tot > 3000/µl in het hemogram. Niettemin werden andere episoden van neutropenie waargenomen in de maanden na het myelogram, en de macrocytaire anemie en de trombopenie verdwenen niet.

Het cytogenetisch onderzoek toonde een verlies aan van het Y-chromosoom. We herinneren eraan dat het verlies van het Y klonaal kan zijn en dus in verband kan worden gebracht met een kwaadaardige hemopathie van het type MDS of leeftijdgebonden kan zijn. Hierbij moet evenwel opgemerkt worden dat als het verlies van het Y-chromosoom voorkomt in > 80% van de mitoses, dit eerder wijst op een kwaadaardige hemopathie. Bij deze patiënt vertoonden 9/10 mitoses dit verlies.

## **Conclusie**

Globaal vertoont het myelogram een regeneratief merg met daaraan gekoppelde tekenen van dysmyelopoiesis. De granulocyttaire recuperatiekinetiek bij deze patiënt doet een acute toxische oorzaak voor de diepere neutropenie vermoeden, maar op morfologische basis moet gedacht worden aan de co-existentie van een myelodysplastisch syndroom in meerdere cellijnen, die bijkomend onderzoek vergde.

Marion BAREILLE (Apr), Dr. Benjamin LARDINOIS, Hugues JACQMIN (Apr. Biol),  
Pr. Bernard CHATELAIN (Apr. Biol)

## **Bibliografie**

1. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.
2. Agbay M et al. Histologic transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Am. J. Hematol.* 91:1036–1043 (2016).
3. Joanne M.-W. Ho MD et al. *CMAJ*, Considerations when prescribing trimethoprim– sulfamethoxazole. November 8, 2011, 183(16)
4. Wiktor AE, Van Dyke DL, Hodnefield JM, Eckel-Passow J, Hanson CA. The significance of isolated Y chromosome loss in bone marrow metaphase cells from males over age 50 years. *Leuk Res* 2011 ; 35: 1297-300.
5. Tambaro, F., Garcia-Manero, G., O'Brien, S. et al. Outcomes for patients with chronic lymphocytic leukemia and acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 30, 325–330 (2016)
6. François Mullier, Sylvie Daliphard, Richard Garand, et al. Morphology, cytogenetics, and survival in myelodysplasia with del(20q) or ider(20q): a multicenter study. *Ann Hematol* (2012) 91:203–213

## Overzicht tabellen van de antwoorden van de laboratoria

### H/16841 Digit

<b>BEENMERGONDERZOEK</b>	Mediaan	SD	CV (%)	N
<b>MYELOIDE REEKS</b>				
TOTAAL : %	42.4	6.6	15.6	87
Myeloblasten	1.0	1.0	103.8	66
Gekorrelde myeloblasten	1.0	0.7	66.7	29
Neutrofiele promyelocyten	11.5	6.4	55.8	87
Neutrofiele myelocyten	12.0	5.7	47.9	87
Neutrofiele metamyelocyten	6.5	3.1	47.3	87
Neutrofiele staafkernigen	3.5	2.6	74.1	65
Neutrofiele segmentkernigen	2.5	1.6	65.2	81
Eosinofiele granulocyten	2.0	0.8	40.8	84
Basofiele granulocyten	0.5	0.4	89.0	42
<b>ERYTROIDE REEKS</b>				
TOTAAL : %	43.0	6.1	14.2	87
Proerytroblasten	1.5	1.0	64.2	82
Basofiele erytroblasten	6.0	2.6	43.2	86
Polychromatofiele erytroblasten	32.0	10.7	33.6	87
Pycnotische erytroblasten	4.0	8.4	210.3	64
<b>M/E RATIO</b>				
(Myeloïde reeks + monocyten + promonocyten) / Erytroïde reeks	1.0	0.3	28.9	68
<b>ANDERE CELLIJNEN</b>				
TOTAAL : %	14.2	4.8	33.9	87
Promonocyten				4
Monocyten	2.3	1.5	64.5	81
Macrofagen	1.0	0.8	81.5	15
Lymfoblasten				3
Lymfocyten	11.0	3.8	34.7	87
Plasmacellen	0.5	0.6	118.6	16
Mastcellen	0.9	0.4	41.2	37
<b>BLASTEN</b>				
TOTAAL: %				5
	0.6	0.4	61.8	6
<b>ABNORMALE CELLEN</b>				
TOTAAL : %				2

Abnormale cellen 1				2
Abnormale cellen 2				
Abnormale cellen 3				
Abnormale cellen 4				
<b>MYELOIDE REEKS + ERYTROIDE REEKS + ANDERE CELLIJNEN + BLASTEN + ABNORMALE CELLEN</b>				
TOTAAL : %	100.0	0.0	0.0	87

CELLULARITEIT			
	N	%	
Rijk	49	56.3	
Normaal	33	37.9	
Matig	3	3.4	
Geen antwoord	2	2.3	
Zeer rijk	1	1.1	

MEGAKARYOCYTEN			
Aantal	N	%	
Weinig talrijk	49	56.3	
Zeldzaam	19	21.8	
Normaal	17	19.5	
Geen antwoord	2	2.3	
Afwezig	1	1.1	

Aspect	N	%	
Normaal	55	63.2	
Dysplastisch	18	20.7	
Klein	11	12.6	
Losse kernlobben	11	12.6	
Geen antwoord	6	6.9	
Micromegakaryocyten	4	4.6	
Groot	3	3.4	
Monolobulair (type 5q-)	2	2.3	

MYELOIDE REEKS		
<b>Aantal</b>	N	%
Normaal	43	49.4
Hyperplastisch	24	27.6
Hypoplastisch	14	16.1
Geen antwoord	7	8.0

<b>Aspect</b>	N	%
Maturatiestop	52	59.8
Dysplastisch	36	41.4
Reuzevormen	28	32.2
Normaal	15	17.2
Reuzemetamyelocyten	8	9.2
Geen antwoord	6	6.9
Pelger-Huet	2	2.3
Hypersegmentatie	1	1.1
Degranulatie	1	1.1

ERYTROIDE REEKS		
<b>Aantal</b>	N	%
Hyperplastisch	57	65.5
Normaal	28	32.2
Geen antwoord	3	3.4

<b>Aspect</b>	N	%
Dysplastisch	42	48.3
Normaal	36	41.4
Reuzevormen	21	24.1
Geen antwoord	6	6.9

Maturatiestop	1	1.1
---------------	---	-----

PERLS		
<b>Siderofagen</b>	N	%
Normaal	41	47.1
Verhoogd	16	18.4
Verlaagd	11	12.6
Afwezig	10	11.5
Geen antwoord	10	11.5

<b>Pathologische sideroblasten (ringsideroblasten)</b>		
	N	%
Neen	53	60.9
Ja	27	31.0
Geen antwoord	8	9.2

<b>Indien ja &gt; 15 % ?</b>		
	N	%
Geen antwoord	58	66.7
Neen	28	32.2
Ja	2	2.3

MONOCYTAIRE REEKS		
<b>Aspect</b>	N	%
Normaal	71	81.6
Exces	7	8.0
Geen antwoord	7	8.0
Hemofagocytose	6	6.9
Verhoogde macrofaagactiviteit	4	4.6



LYMFOIDE REEKS		
Aspect	N	%
Normaal	66	75.9
Geen antwoord	12	13.8
Lymfomateus	9	10.3
Exces	3	3.4
Reactioneel	1	1.1

PLASMOCYTAIRE REEKS		
Aspect	N	%
Normaal	67	77.0
Geen antwoord	20	23.0
Exces	1	1.1

---

**EINDE**

---

© Sciensano, Brussel 2020.

Dit rapport mag niet gereproduceerd, gepubliceerd of verdeeld worden zonder akkoord van Sciensano. De individuele resultaten van de laboratoria zijn vertrouwelijk. Zij worden door Sciensano niet doorgegeven aan derden, noch aan de leden van de Commissie, de expertencomités of de werkgroep EKE.