

Inhoudsopgave

Week 7: Leukemie

Overzicht hoorcolleges

- College 1: Indeling van hematologische maligniteiten
- College 2: AML prognostische factoren, therapie en beloop
- College 3: Bloedtransfusie
- College 4: Stamceltransplantatie, indicatie op basis van prognostische factoren
- College 5: Pathologie van Maligne lymfoom
- College 6: Non-hodgkin lymfoom
- College 7: Morbus hodgkin lymfoom
- College 8: Multipel myeloom
- College 9: Acute Lymfatische Leukemie bij kinderen

Overzicht VO's

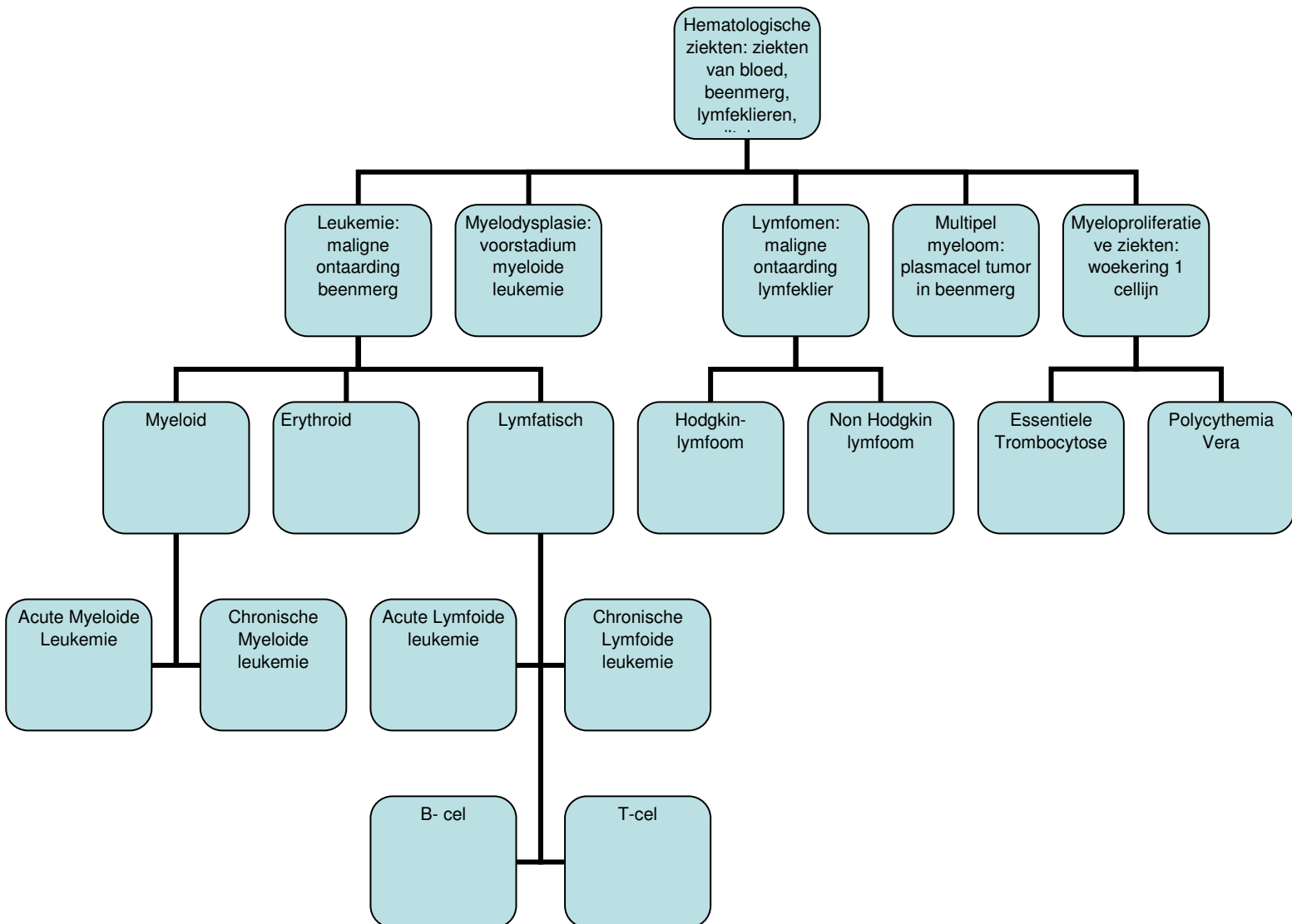
- VO 1. Leucocytose

Overzicht ZO's

- ZO1: Bouw van het hematopoietisch en lymfatisch systeem
- ZO2: Acute lymfatische leukemie bij kinderen
- ZO3: Diagnostiek van Hodgkin en non-Hodgkin lymfomen
- ZO4: Tumormunologie
- ZO5: Analyse halsklier

Hoorcolleges

College 1: Indeling van hematologische maligniteiten



50% van de leukemieën heeft een veranderd karyotype, 50% niet.

Prognose is afhankelijk van karyotype en moleculaire diagnostiek.

Indeling leukemieën en lymfomen: deze indeling van hematologische maligniteiten is echter niet voldoende want er zijn bijv. vele lymfatische B-cel maligniteiten. Daarom worden aanvullende criteria gebruikt, namelijk: indeling naar kenmerken, indeling naar stadium, indeling naar prognose, indeling van respons criteria.

Indeling leukemieën en lymfomen naar kenmerken is gebaseerd op specifieke kenmerken bij morfologie, immunotypering, histologie en moleculair onderzoek.

Kenmerken en bijbehorende diagnoses worden vastgelegd in een classificatie. Er geldt wereldwijd de WHO classificatie, in deze classificatie kunnen verschillende diagnoses samengevoegd worden tot 1 groep.

Indeling leukemieën en lymfomen naar stadium is gebaseerd op vaststaande indelingen en bedoeld om vast te leggen hoever de ziekte zich heeft uitgebreid in het lichaam. Het wordt ook gebruikt om de prognose te kunnen inschatten; in algemeen: stadium 1 gunstiger dan stadium 4.

Indeling leukemieën en lymfomen naar prognose is gebaseerd op de analyse van grote klinische trials waarin wordt onderzocht welke kenmerken voorspellend zijn voor de

respons op en de overleving na chemotherapie. Dit kunnen kenmerken zijn van de ziekte (bijv. een chromosoom afwijking) of van de patient (bijv leeftijd) en is van belang voor keuze van behandeling. Voor elke maligniteit is er een eigen risico classificatie opgesteld, gebaseerd op eigen kenmerken, bijvoorbeeld: NHL (non hodgkin lymfoom): Intl Prognostic Index (IPI), MDS : Intl Progn. Scoring System (IPSS) en MM (multipel myeloom) : Intl Staging System (ISS)

Indeling leukemieën en lymfomen op respons, is bedoeld om respons op therapie naar vaste criteria te beoordelen. Belangrijke begrippen zijn:

- CR : complete respons
- PR : Partiele respons
- PD : progressieve ziekte
- Recidief: de ziekte keert terug na eerdere respons
- OS : Overall Survival, overleving
- DFS : Disease-free Survival : periode dat pt in leven is zonder tekenen van recidief

Indeling leukemieën en lymfomen naar effect van therapie is bedoeld om respons op verschillende behandelingen naar vaste criteria te beoordelen. Belangrijke begrippen zijn:

- Respons
- Duur van respons
- Toxiciteit
- Overleving
- Ziektevrige overleving
- Event-free survival: geen relapse, geen overlijden door andere oorzaken

College 2: AML prognostische factoren, therapie en beloop

Verschuinselen bij presentatie AML kunnen zicht voordoen:

- Ten gevolge van verdringing van normale bloedaanmaak in beenmerg
 - Anemie, infecties, thrombocytopenie
- Ten gevolge van toename witte bloedcellen in bloed
 - Leukostase: verstopt raken capillairen door klontjes van leukemiecellen, die groter zijn dan normale witte bloedcellen
 - Hoofdpijn, visusklachten, dyspnoe
- Ten gevolge van extramedullaire (buiten beenmerg) lokalisatie van leukemie
- Ten gevolge van vrijkomen toxische stoffen

De behandeling van AML is als volgt: meestal drie intensieve behandelingen met 1 week chemo, waardoor na 4-5 weken bloedcelproductie volledig is gestopt en waarbij ernstige mucositis kan optreden. Op dat moment is iemand zeer vatbaar voor bacterie infecties daarom wordt iemand 4-6 weken opgenomen in de beschermende isolatiekamer. Patiënten krijgen veel tabletten en er wordt vaak tijdelijk voeding gegeven via een infuus.

De behandeling van leukemie gebeurt in een gespecialiseerde hematologische kliniek. De keuze van de behandeling is gebaseerd op de soort leukemie, de prognostische factoren en de algehele conditie van de patiënt. Behandeling gebeurt met behulp van chemotherapie en soms gericht op een specifiek oncogen. Soms is er een beenmergtransplantatie nodig, indien met chemotherapie alleen niet voldoende resultaat wordt bereikt. Maximale supportieve care is van groot belang.

College 3: Bloedtransfusie

Patienten met een maligniteit die behandeld worden met chemotherapie, radiotherapie of stamceltransplantatie krijgen te maken met bijwerkingen.

Mogelijke bijwerkingen van chemotherapie (supportive care) zijn misselijkheid en braken, verminderde eetlust, moeheid, kaalheid, huidafwijkingen, lever/nierfunctiestoornissen, beenmerg depressie (verminderde aanmaak bloedcellen) en/of mucositis.

Door chemotherapie kan beenmergdepressie ontstaan (= verminderde aanmaak van bloedcellen). Hierdoor ontstaan tekorten:

- Tekort aan erythrocyten: anemie
 - Moeheid
 - Bleek zien
 - Pijn op de borst
 - Kortademigheid
 - Hartkloppingen
 - Klachten passend bij hartfalen
 - Duizeligheid (orthostatisch veranderde bloeddruk)

- Tekort aan erythrocyten: anemie
 - ➔ Te bestrijden door bloedtransfusie en/of Erythropoetine, deze laatste is afhankelijk van de chemo die wordt gegeven, als je chemo gebruikt die het beenmerg verwijderd heeft het geen zin te stimuleren, want als er niets zit kun je ook niets stimuleren

- Tekort aan leucocyten: leucopenie
 - Verminderde weerstand: verhoogde kans op infecties (ook met micro-organismen die normaal niet veel kwaad kunnen <0.5)
 - ➔ Te bestrijden door granulocytentransfusie? Granulocyten leven heel kort (paar uur) dus transfusie lijkt zinloos, daarnaast herkent het lichaam de cel niet en maakt immunologische afweerreactie tegen granulocyt waardoor koortsreactie etc. ontstaan. Te bestrijden door G-CSF? Terugkeer duurt 26 dagen ipv 27 dagen dus niet echt zinvol. Bij behandeling Hodgkin lymfoom wel gebruikt omdat penie duur hier wel mee kan worden verkort waardoor chemo vaker kan worden gegeven doordat beenmergherstel sneller verloopt

- Tekort aan trombocyten: trombopenie
 - Verhoogde bloedingneiging
 - Spontaan blauwe plekken
 - Bloedneus
 - Tandvleesbloedingen
 - Hevige menstruatie
 - Puntbloedinkjes

 - ➔ Te bestrijden door trombocytentransfusie en misschien door trombopoetine? Echter is de TPO spiegel al heel hoog, extra stimuleren blijkt niet zinvol.

Casus:

Man 33 jaar, diagnose: AML. Behandeling met allogene stamceltransplantatie. Dag 9 na allo-SCT. Klacht: spontaan hematoom op rechter bovenbeen. Bloed uitslagen: Hb verlaagd, leukopenie, trombopenie.

De vraag is nu of er een indicatie is voor een bloedtransfusie. Indicaties voor bloedtransfusie zijn afhankelijk van de status van de patiënt en de Hb-waarde, daarnaast afhankelijk van tijd van ontstaan (acuut vs chronisch) en leeftijd. Maar het gaat vooral om klachten; klachten gaan voor het getal.

Vervolgens is de vraag hoeveel zakjes bloed geef je (hoeveel erythrocyten)? Per eenheid getransfundeerd erythrocytenconcentraat stijgt het Hb 0.5-0.7 mmol/L (dus uitreken welk Hb je wilt bereiken en hoeveelheid eenheden daarop afstemmen).

Naast erythrocytentransfusie kun je ook trombocytentransfusie doen, dit gebeurt bij een waarde onder de 10, normaalwaarde is rond de 150. Dit geldt niet wanneer patiënt operatie moet ondergaan, dan wil je de waarde boven de 100 hebben. Het wel of niet doen van een trombocytentransfusie hangt dus af van het aantal bloedplaatjes, een eventueel aanstaande ingreep en eventuele klachten. Ook hier is de vraag hoeveel zakjes bloedplaatjes geef je? De stijging is variabel, maar over het algemeen 30-50 $\times 10^9$ per eenheid trombocytconcentraat (bepaal het trombo aantal na transfusie om te zien of de stijging acceptabel is).

Natuurlijk kun je niet zomaar bloed gaan bestellen, want er zijn velen 'soorten bloed'. De vraag is dus wat heb je nodig om bloed te kunnen bestellen?

- Welke anamnestiche gegevens?
 - Antistoffen tegen bloedgroepsystemen
 - Recente eerdere transfusie (< 3 maanden)?
 - Zwangerschap, vanwege foetale ery's in bloedsysteem moeder
- Welke lab bepalingen vraag je aan?
 - Bloedgroepbepaling (ABO-systeem) → bij een ABO fout ontstaat hemolyse, intravasculaire bloedafbraak waardoor vrij Hb komt in circulatie, kan leiden tot misselijkheid en koorts en zelfs overlijden.
 - Rhesusfactor
 - Antistoffen tegen bloedgroepsystemen; screening irregulaire antistoffen.

Je gaat dus als eerst kijken of je de ABO-Rh bloedgroep weet, er een negatieve screening is, de patiënt niet bekend is met antistoffen en geen stamceltransplantatie heeft gehad. Als je dit allemaal weet en dit is goed dan kun je gelijk het juiste bloed aanvragen, anders als er toch nog iets onzeker blijkt wordt eerst een kruisproef gedaan.

Grampositief vs gramnegatief:

- Grampositieve bacteriën kunnen goed tegen uitdroging bijvoorbeeld op huid
- Gramnegatieve bacteriën kunnen niet goed tegen uitdroging bijvoorbeeld in darm kunnen ernstige complicaties geven.

Er bestaat ook nog plasma infusie (toevoegen van extra plasma). Indicaties hiervoor zijn: tekort aan stollingsfactoren (bijvoorbeeld door massaal bloedverlies), diffuus intravasale stolling, aangeboren tekort stollingsfactoren. Hypotensie is geen reden om plasma te geven!

Hoewel bloedtransfusie redelijk veilig is zijn er risico's:

- Hemolytische transfusie reactie, acute afbraak bijvoorbeeld door ABO fout. Of door antistoffen.
- Koorts reactie
- Allergische reactie overdracht ziekteverwekkers
- TRALI
- IJzerstapeling

College 4: Stamceltransplantatie, indicatie op basis van prognostische factoren

Bij stamceltransplantatie is er nog nooit een prospectieve gerandomiseerde studie gedaan.

Bij transplantatie is er risico op afstoting= host versus graft, dit is echter niet meer zo'n groot probleem. Er is echter ook nog de graft versus host, dit is een omgekeerde afstotingsreactie vooral tegen lever, milt en darmen doordat de cellen het lichaam als lichaamsvreemd herkennen. Dit is deels goed: immunotherapeutisch effect, maar geeft ook bijwerkingen.

Voorspellend voor het krijgen van complicaties is de leeftijd van de patiënt.

Autologe transplantatie: eigen stamcellen gebruikt voor transplantatie, je mist dan het immunotherapeutisch effect. Recidiefkans is groter, maar geeft weinig dodelijke complicaties. Bij donor (allogene) transplantatie is er wel het immunotherapeutisch effect maar zijn er eveneens dodelijke complicaties.

De verhouding hiertussen moet worden bepaald om zo tot een goede behandeling te komen.

De kans op het hebben van een familiedonor is ongeveer 25-30%, maar is een (on)willekeurig proces waar noch de dokter of de patiënt heeft daar invloed op. Er is dus geen bias wat dat betreft. Om toch uit te komen bij een prospectieve gerandomiseerde studie, is er een prospectieve biologische gerandomiseerde studie te doen, waarbij de natuur bepaalt. Patiënten met een donor ondergaan de transplantatie, dit moet nagestreefd worden. Zonder donor 10% hogere kans op overleving. Maar onderscheidt in subgroepen is gemaakt. Leukemie is niet een ziekte maar leukemie zijn vele ziekten. Met name cytogenetische afwijkingen bepalen het specifieke type. De vergelijking moet ook gedaan worden in de specifieke subgroepen. Er wordt een onderscheidt gemaakt in een gunstige, intermediaire en slechte groep de maat zegt iets over de kans op genezing met chemotherapie alleen en recidief. Gunstig is 35% (bijvoorbeeld t(8;21)), bij slechte groep is de kans op terugkeer groter dan 70%-90% (bijvoorbeeld deletie, complexe karyotypes). De intermediaire groep heeft een kans van ongeveer 50%.

Het effect van het hebben van een donor is bij intermediaire nauwelijks een voordeel, maar er is vooral een voordeel bij patiënten die een hele slechte leukemie hebben. Wat ga je nu doen met deze resultaten? Andere onderzoeken geven echter precies het tegenovergestelde daar heeft de slechte groep weinig voordeel en de intermediaire groep juist wel. Daarom is er nog meer onderzoek gedaan.

Het onderzoek in Nederland gaf vrij weinig compliance namelijk 83% bij overige studies 60%.

Vragen: overleving, recidiefkans. In Nederland geen significant verschil in overleving, de ziektevrije overleving (hebben nog kans op genezing) was echter wel significant beter bij transplantatie met een donor. Het verschil is echter groter wat betreft recidiefkans dit komt omdat bij ziektevrije overleving ook rekening gehouden moet worden met bijwerkingen van de transplantatie.

Goede prognose: iets beter, niet significant, intermediair verbeterd, slechte prognose sterke verbetering.

Alle resultaten zijn samengevoegd waar uit kwam dat alleen bij de goede leukemie het hebben van een donor niet gunstig is.

Transplantaties hebben een meerwaarde bij de intermediaire groep. Ook bij mensen onder de 35 jaar verbetert het de overleving. Voorbehandeling gebeurt vaak door bestraling: als deze in intensiteit daalt is de mortaliteit lager, maar stijgt het aantal recidieven. Verder blijkt ook het afweersysteem een belangrijke rol te spelen in de kans op recidieven: een actievere afweer beschermt tegen recidieven, maar de mortaliteit neemt toe (dus bij een onverwante donor).

College 5: Pathologie van Maligne lymfoom

Een maligne lymfoom is een maligne nieuwvorming van lymfoïde cellen; kunnen zowel rijpe lymfocyten als onrijpe voorloper cellen zijn.

Primaire lokalisatie van bloed- en lymfeklierziekten is van belang:

- lymfeklieren: tumor= lymfoom
- Andere organen: extranodaal lymfoom.
- Bloed: leukemie (leukemische vorm van een lymfoom)

Lymfomen worden grofweg onderverdeeld in 2 subcategorieën: het Hodgkin lymfoom en het Non hodgkin lymfoom.

Functies van de lymfeklier/lymfoid weefsel is het filteren van deeltjes en micro-organismen (door fagocyterende cellen) en antigeen presentatie aan het immuunsysteem.

De lymfeklier is als volgt opgebouwd:

- Cortex (B-cel gebied): mantel zone en kiemcentrum: follikels. Geheugen B-cellen: marginalezone. Macrofagen en folliculaire dendritische cellen: antigeen presenterende cellen.
- Paracortex (T-celgebied): T-cel immunoblastaire reactie met T-helper/ cytotoxische T-cellen. Interdigiterende dendritische cellen/ macrofagen: antigeen presenterende cellen.
- Medulla: plasmacellen in mergstrengen

B- cel ontwikkeling verloopt in verschillende stappen; de naïeve B-cellen in het beenmerg herschikken hun immunoglobuline genen, ze komen vervolgens in het bloed en eindigen uiteindelijk in de lymfeklier.

Antigeen presentatie; wanneer een antigeen aanwezig is op de receptor dan ontstaat proliferatie en anders gaat de cel dood (apoptose). Activatie leidt tot aanmaak antilichamen door plasmacellen (ontstaan uit voorloper B-cellen) een klein gedeelte wordt geheugen B-cellen.

In het folliculaire en geheugen gebied komen de meeste lymfomen voor.

Het zelfde principe geldt voor de T-cel ontwikkeling: onrijpe T-cellen in beenmerg, worden daar gevormd en circuleren in het bloed, gaan naar de thymus.

T-lymfocyten selectie tussen CD4 (Type I en type II) en CD8 (cytotoxische T-cellen), hangt samen met antigeen die ze moeten verwerken. Hierin vindt dus selectie plaats, maar er vindt ook selectie plaats wat betreft de reactie die de lymfocyt veroorzaakt. Veroorzaakt de lymfocyt een reactie tegen het eigen lichaam dan gaat de T-lymfocyt dood.

T-cel lymfomen minder soorten, ze hangen vooral samen met plaats waar ze naartoe migreren en er is nog maar weinig kennis over.

WHO 2008 classificatie is gebaseerd op 5-assen:

1. Morfologie: kleincellig, grootcellig lymfoom
2. Phenotype: B cel, T/NK cel, nul (markers oppervlak)
3. Genotype: genherschikking IgH, TCR, Translocaties, mutaties
4. Gepostuleerde fysiologische tegenhanger: folliculair, extra-folliculair, voorloper, matuur (waar lijken ze op)
5. Klinische kenmerken: presentatie, beloop

Hoofdgroepen lymfomen: B-cel lymfomen, T/NK (NK= natural killer cell) lymfomen en Hodgkin lymfomen (is eigenlijk een B-cel lymfoom).

Onderscheid tussen lymfoom en leukemie vervaagt en wordt solide of leukemische vorm:

<i>Lymfeklier</i>	<i>Circulerend in bloed</i>
Kleincellig lymfocytair lymfoom (SLL)	chronische lymfatische leukemie (CLL)
Burkitt lymfoom	acute lymfatische leukemie (ALL) type L3
MCL solide	MCL leukemische vorm

Indeling op celttype:

- Kleincellige lymfomen (met of zonder deken en groeven in de kern)
- Blasten (ronde kernen)
- Lymfomen met plasmacytoïde uitrijping (kern aan de zijkant –excentrisch- van de cel)
- Grootcellige lymfomen (grote kernen)

Classificatie van het lymfoom gaat in de praktijk op basis van: histologie, groeipatroon en celgrootte: folliculair/ nodulair groeipatroon (kleine cellen) → B cel lymfomen, meestal indolent, diffuus groei patroon (grote cellen) → B- en T-cel lymfomen en tumoren van de ondersteunende cellen, meestal aggressief. Ook op basis van het fenotype met CD markers: immunohistochemie/flowcytometrie (wat zit er op het oppervlak van de cel en genschikking (bijvoorbeeld translocaties) en monoclonaliteit (monoklonaal= 1 celttype).

Hodgkin lymfomen komen niet zoveel voor. Non-Hodgkin lymfomen komen in toenemende mate voor. Bij hodgkin 65% nodaal rest extra nodaal. NHL 85% B-cel origin, voornaamste rest T-cel origin.

Hodgkin lymfoom: klassiek/ niet klassiek.

Klassieke vorm:

- Jong volwassenen of mid-life
- Rond nek en mediastinum
- Gekenmerkt door hele grote cellen: reed-sternberg en lacunar cellen
- Meestal CD30+, CD15+/-, CD20-/+
- Mutatie in VDJ genen
- Ongeveer 30% demonstreert EBV componenten

Niet klassieke vorm:

- Jonge mensen
- Klinische presentatie meer perifeer, hoog in hals achter oor, bij de liezen of onderin buik
- Cellen hebben meerdere lobjes (popcorn cellen)
- CD20+, CD15-, CD30-
- Waarschijnlijk iets later in ontwikkeling

Diffuus grootcellig B-cel lymfoom:

- Oudere patiënten deels met HIV patiënten maar ook bij kinderen
- Meestal verspreid
- Groeipatroon is diffuus
- Grote blastaire cellen
- CD79a+, CD20+
- Andere translocaties zoals BCL2-IgH fusiegen
- Combinatie translocaties bijzonder slechte prognose.

Conclusies: de classificatie van maligne lymfomen geschiedt ook bij kinderen wereldwijd volgens de WHO 2008 classificatie. Classificatie is van belang vanwege de grote verschillen in prognose en therapeutische benadering en voor het consistent stratificeren van patiënten voor klinische trials. Geen enkele techniek levert voor alle diagnoses alle benodigde gegevens, derhalve geschiedt het classificeren langs meerdere assen. De gegevens van de verschillende technieken hebben bij elke ziekte een verschillende bijdrage aan de uiteindelijke diagnose en moeten daarom voor elke diagnose in multidisciplinair teamverband constant tegen elkaar worden afgewogen

Twee lymfomen:

1. Folliculair lymfoom

70-jarige man, sinds een jaar zwelling in hals, geen klachten, geen koorts, nachtzweeten of gewichtsverlies. Lymfeklier 3x3 cm rechts supraclaviculair, ook lymfeklieren in hals en liezen, geen palpabele milt of lever. Lab: normaal. Lymfeklier verwijderd. Geeft een nodulair patroon, follikels lijken behouden te blijven. Er is sprake van kleine cellen, met behulp van immunohistochemie werd

de CD20 positief dit is een B cel marker alle andere B-cel markers ook positief, T-cel negatief. Conclusie folliculair lymfoom. Kenmerken hiervan zijn pijnloze lymfeklierzwellings (vaak hals), NHL kan overal in het lichaam voorkomen in zowel lymfeklieren en organen. Rustige NHL vaak geen klachten alleen ten gevolge van de zwelling, maar eerder klachten ten gevolge van lokalisatie (pijn door druk, pneumonie) en algemene klachten: de B-symptomen.

➔ Bij zeer grote lymfeklier en geen aanwezigheid infectie of dergelijke wordt lymfeklier altijd verwijderd omdat alleen een punctie niet zinvol is want je wilt weten wat voor soort lymfoom het is.

B symptomen:

- Koorts: onverklaarde peristerende temperatuur meer dan 38 graden
- Nachtzweeten
- Gewichtsverlies: meer dan 10% over een periode van 6 maanden
Een van deze drie hoeft maar aanwezig te zijn, heeft prognostische waarde.

CT scans hals, thorax, abdomen. Patient had gegeneraliseerde lymfadenopathie 2-3 cm onder en boven middenrif. Beenmerg: 50% NHL infiltratie, consult KNO arts: geen lokalisatie ring van Waldeyer.

Er is sprake van een uitgebreid stadium folliculair lymfoom. Nu bekijken wat prognose en behandelingsmogelijkheden zijn.

Therapie en prognose folliculair lymfoom

- Meestal > 65 jaar; 25% NHL
- Langzame groei → uitgebreid stadium bij presentatie
- Geen curatie met "conservatieve" therapie
- Wait and see: alleen bij klachten of symptomen behandelen
- Indien behandelindicatie dan: anti-CD20 therapie (rituximab) + chemotherapie
- Chronische ziekte
- Levensverwachting 15-20 jaar

2. Burkitt lymfoom

Man met gedurende 3 weken buikpijn, braken en koorts tot 39°C. Buik zwelt op. Gewichtsverlies van 85 naar 77 kg in 1 maand. Fors nachtzweeten, geen koorts. Zichtbaar is een zieke man, temp 39.2 °C, geen lymfomen palpabel, hart en longen normaal en massa in de buik palpabel 10 x 10 cm → spoedopname.

Lab: BSE 75 mm/h, Hb 6,1 mmol/l; Ht 0.37; MCV nl, Leucocyten 8 x 10⁹/l en normale differentiatie, Thrombocyten 225 x 10⁹/l, Lever en nierfunctie normaal, LDH: sterk verhoogd 1970 U/L (nl < 350). PA echogeleid biopt lymfklier massa abdomen. Conclusie: Burkitt lymfoom: Positief: SlgM, CD19, CD20, CD22, CD10, CD79a, Bcl-6 Negatief: CD5, CD23, TdT Translokatie (8;14)

Vervolgonderzoek: CT hals, thorax, abdomen bulky massa buik, mediastinum en longhilus lymfoom 3 cm. Beenmerg negatief. Consult KNO gb. Liquor onderzoek negatief

Conclusie: Uitgebreid stadium Burkitt lymfoom.

Prognose? Behandelings mogelijkheden?

Burkitt lymfoom:

- USA + Europa
- Zeldzaam: 2% NHL
- Oudere kinderen en jong volwassenen
- Abdomen: distale ileum, coecum, mesenterium Extranodaal: ovaria, nieren, mammae, CZS Vaak bulky, verhoogd LDH, verhoogd urinezuur
- Verdubbelingstijd vaak < 24 uur!!
- Zeer snelle groei, zeer agressief

Therapie en prognose Burkitt lymfoom

- Intensieve chemotherapie (acute leukemie schema's): 4-6 maanden klinisch
- Volgende kuur direct bij herstel toxiciteit
- CZS prophylaxe

- Behandeling in hematologische intensive care centra
- Genezingskans 80%

Folliculair lymfoom:

- Ouderen
- Indolent
- behandeling bij klachten
- milde chemotherapie poliklinisch
- chronische ziekte
- geen genezing
- lange overleving

Burkitt lymfoom:

- jongeren
- zeer agressief
- spoedbehandeling
- zeer intensieve chemotherapie
- acuut
- 80% genezing

College 6: Non-hodgkin lymfoom

Vena cava superior syndroom: je ziet dat er een sterke zwelling is van gelaat en hals en soms ook van de borst. Daarnaast is er een kleurverandering: rood-blauwing. Daarnaast zijn er wat gestuwde bloedvaten te zien.

Er is iets wat ervoor zorgt dat de v. cava superior wordt dichtgedrukt hetzij door iets van buitenaf wat er opdrukt of door een stolsel. Al het bloed wat draineert op de v. cava kan niet weg. Dit zijn bijvoorbeeld de vaten uit hoofd maar ook armvenen en venen thorax. Er treedt vocht uit de vaten waar een hoge druk opstaat. Het bloed gaat op zoek naar andere wegen waardoor collateralen ontstaan. Dit is de reden dat er bloedvattekening ontstaat op de huid. Kan gevaarlijk zijn doordat er trombose kan ontstaan doordat het bloed niet stroomt. Door de vernauwing heen kan een stent gezet worden.

DD massa voorste mediastinum:

- Kiemcel tumor
- Thymoom, thymus carcinoom
- Hodgkin lymfoom
- Non-Hodgkin lymfoom
- Metastasen tumor elders

Lymfomen kunnen worden opgespoord door B (of T)-celmarkers zoals CD20, BCL6, etc. NHL komt met name voor bij ouderen en wordt onderverdeelt in T-cel (15%) en B-cel (85%). De meest voorkomende B-cel lymfoom is het diffuus grootcellig B-cel lymfoom. Dit is een agressief NHL lymfoom en kenmerkt zich door een snelle groei. Een typisch klinisch beeld is een pijnloze lymfeklierzwelling. NHL kan overal voorkomen (nodaal en extranodaal). Klachten zijn vooral ten gevolge van de lokalisatie (pijn, pneumonie, etc.) of algemene klachten (B-symptomen: nachtzweeten, koorts boven 38 graden en gewichtsverlies van meer dan 10% in 6 maanden).

Een belangrijk onderzoek bij NHL is het stageringsonderzoek:

- Anamnese, lichamelijk onderzoek en CT
- KNO: ring van Waldeyer (vaak aangedaan bij NHL)
- Beenmerg aspiraat of biopt
- Op indicatie verder onderzoek

NHL kent vier stadia: het verspreidt zich snel via het bloed:

- Stadium I: 1 lymfeklierstation aangedaan (beginstadium)
- Stadium II: 2 of meer lymfeklierstations aan dezelfde zijde van het middenrif
- Stadium III: Lymfeklierstations aan beide zijden van het middenrif aangedaan
- Stadium IV: Metastasen in organen

De therapie is chemo (CHOP)

- Cyclofosfamide
- Doxorubicine
- Vineristine
- + Prednison

Het is een poliklinische behandeling van eens in de drie weken of eens in de twee weken (waarbij er G-CSF moet worden toegevoegd). Verder is er later uitgezocht dat het in samenwerking met rituximab (anti CD20: activatie van het complement systeem, waarna apoptose van de cel) een veel betere werking heeft.

Therapie stadium I:

- 3 kuren rituximab + CHOP
- Bestraling
- Curatie 50-70%
- Recidief bijna altijd binnen eerste 1,5 jaar

Therapie stadium II-IV:

- Bij ouderen (>65)
 - 6 kuren R-CHOP om de 2 of 3 weken
 - Curatie mogelijk bij 80-90%
 - CHOP kan alleen worden gegeven als hartfunctie goed is
- Jongeren:
 - Afhankelijk van risicofactoren
 - Leeftijd
 - Verhoogd LDH, negatief prognostisch
 - Performance status (ADL)
 - Stadium
 - Meer dan 1 extra nodale lokalisatie (in organen)
 - Geen of 1 risicofactoren: 6 kuren om de 3 weken met 90% curatie
 - 2 of meer risicofactoren: 8 kuren om de 2 weken met 50%-60% curatie

Complicaties van CHOP zijn polyneuropathie; schade aan perifere zenuwen, mucositis, anemie, chemo hersteld door transfusie, pneumonie, veroorzaakt door rituximab, hersteld vaak spontaan en/of prematuur ovarieel falen

College 7: Morbus hodgkin lymfoom

Reed-sternbergcellen: monoclonale B-lymfocyten, worden reuze cellen genoemd. Markers die de cellen bezitten: CD30+, CD15+, CD20-. Reed-Sternbergcellen zijn klassiek voor het Hodgkin lymfoom. CD20 komt voor bij NHL, dat is dus het verschil tussen NHL en klassieke HL. De patholoog stelt dus de diagnose.

Er zijn 2 typen Hodgkin lymfoom:

1. Klassieke Hodgkin lymfoom (95%)
Reed-Sternberg cellen
CD30+ CD15+ CD20-
Perifere en centrale lymfeklierstation
2. Nodulaire lymfocyten predominante Hodgkin lymfoom (5%)
Popcorn cellen
CD30-, CD15-, CD20+
Perifere lymfeklierstation

Thomas Hodgkin beschreef in 1828 de eerste patiënten met een klassiek Hodgkin lymfoom.

Hodgkin lymfoom is zeldzaam; 500 patiënten in Nederland per jaar (NHL 5 keer zo vaak), komt vooral bij jongeren voor (piek rond 20-25 jaar en bij normaal voorkomen ouderen).

Klinische presentatie:

- Pijnloze lymfeklierzwellings, vaak in de hals
- Soms jeuk
- Soms alcoholpijn
- Vreemd gevoel achter het borstbeen droge hoest verminderde inspanningstolerantie
- Klachten door lokalisatie: bijvoorbeeld longontsteking door afsluiting bronchus
- Algemene klachten → B-symptomen: nachtzweeten, koorts (onverklaarde persisterende temperatuur >38 graden), gewichtsverlies (meer dan 10% in laatste 6 maanden ongewild).

Lab:

- Eigenlijk geen uitsluitel bij onderzoek
- soms specifieke afwijkingen:
 - verhoogde bloedbezinking
 - lichte bloedarmoede
 - toename bloedplaatjes
 - gestoorde leverwaarden (alk. fosfatase, LDH).

Voor de diagnose is dan ook altijd histologie vereist.

Het Hodgkin lymfoom kent een grote kans op genezing, de verspreiding van de ziekte in het lichaam is belangrijk voor de behandelingskeuze. Het Hodgkin lymfoom verspreidt zich meestal via de lymfebanen en groeit door naar de naastgelegen lymfeklierstations. Groeit dus voorspelbaar dit in tegenstelling tot het NHL.

Stageringsonderzoek wordt gedaan aan de hand van de anamnese en het lichamelijke onderzoek, een CT scan van de hals, borst en buikholte, en bekken.

Beenmergonderzoek wordt gedaan (aspiraats en biops) en op indicatie wordt er nog verder onderzoek gedaan zoals bijvoorbeeld een botscan of een bronchoscopie.

Stadia van het Hodgkin lymfoom:

- Stadium I: 1 lymfeklierstation aangedaan
- Stadium II: meerdere lymfeklierstations aangedaan aan de zelfde zijde van het diafragma
- Stadium III: meerdere lymfeklierstations aangedaan zowel boven als onder het diafragma
- Stadium IV: naast lymfeklierstations ook organen aangedaan

Stadium I en II zijn beginstadia en komen in 75% van de gevallen voor, Stadium III en IV zijn gevorderde stadia en komen in 25% van de gevallen voor.

Prognostische factoren beginstadium (I-II):

- Leeftijd (>50 jaar)
- Algemene klachten → B-symptomen
- Bloedbezinking
- Aantal aangedane lymfeklierstations
- Sterk verbreed mediastinum

Hodgkin lymfoom	Non-Hodgkin lymfoom
Reed-Sternberg cellen (CD20-)	B-cellen: CD20+ T-cellen
Jongeren	Ouderen
Begin stadium	Gevorderd stadium
Lymfogene verspreiding	Hematogene verspreiding
Zeer goede prognose	Prognose afhankelijk van type

College 8: Multipel myeloom

De ziekte van Kahler = multipel myeloom = probleem met plasmacel ontwikkeling. De ziekte tast het bot aan, dit kan zichtbaar worden in de wervels waardoor hier een wigvorm ontstaat en patiënten krom gaan lopen. Ook kan de cortex van het bot worden aangetast, dit kan leiden tot een (pathologische) fractuur, eveneens zijn er problemen zichtbaar in de ribben.

Onderzoek dat gedaan wordt bij MM is een röntgen foto, beenmergpunctie en M-proteïne (abnormaal eiwit in het bloed gemaakt door plasmacellen).

Multipel myeloom: normale plasmacelontwikkeling vindt plaats in het beenmerg, daar waar B-cellen zitten. Deze B-cellen zijn verantwoordelijk voor onze afweer, deze B-cellen moeten geprogrammeerd worden om antistoffen te maken tegen virussen etc. Dus voor elke antigeen moet een B-cel gevormd worden dit noemt met antigeenselectie. Op basis hiervan wordt die B-cel geprogrammeerd om tegen dat specifieke antigeen een antistof te maken. Dit gebeurt in de lymfeklier. Vervolgens gaat de geprogrammeerde B-cel terug naar het beenmerg en wacht daar tot opnieuw hetzelfde antigeen aanwezig is. Bij het myeloom gaat ergens in de lymfeklier bij de programmering (klasse switch) iets mis. Er ontstaat een aantal B-cellen die zich niet meer houden aan de regulatie van het lichaam. Ze gaan wel terug naar het beenmerg maar als er nog iets misgaat ontstaat een multipel myeloom.

Monoclonale gamma pathie (MGUS) is het stadium wanneer er pas een verandering is opgetreden en er dus nog geen sprake is van MM. Alle MM patiënten doorlopen dit voorstadium. Ongeveer 1% van de MGUS patiënten krijgt MM per jaar.

Myeloom zit nooit in het bloed omdat myeloomcellen een soort klitteband hebben op het oppervlak waardoor het vastplakt aan de fibroblasten in het beenmerg. Daardoor ontstaat er een soort symbiose tussen normale beenmergcellen en abnormale Kahler cellen. Hierdoor worden cytokinen geproduceerd. Deze cytokinen bevorderen de Kahler cellen weer. Voor genezing moet de samenwerking tussen Kahler cellen en beenmergcellen dus worden opgeheven.

Gebeurtenissen die zorgen voor ontstaan Kahler cellen: translocatie met altijd chromosoom 14, hier bevindt zich het immunoglobuline switch gen.

In de praktijk leidt dat tot een heel groot aantal abnormale plasmacellen (myeloomcellen) die allemaal hetzelfde antistofje produceren namelijk M-proteïne. Antilichaam bestaat uit twee zware ketens (IgA/IgG/IgD etc.) en twee lichte ketens (kappa of lambda). Soms 30-50% van alle plasmacellen in beenmerg monoklonaal. Soms ophoping in bot. 700 nieuwe patiënten in Nederland per jaar. Het abnormale eiwit (M-proteïne) zorgt vaak voor de diagnose.

Diagnostische criteria:

- Plasmacytoma
- >30% plasmacellen in beenmerg
- Monoklonale M-component >35 g/l indien IgG; >20g/l bij IgA of >1 g lichte ketens in urine/24 uur bij afwezigheid van amyloidose.

Daarnaast zijn er echter nog wat andere minor criteria.

Diagnostiek: kijken naar bloedbeeld (vaak verlaagde bloedcellen doordat ruimte wordt ingenomen door plasmacellen), eiwitspectrum (m-component), nierfunctie kan aangetast zijn door eiwitten, calcium kan verhoogd zijn door vrijkomen uit botten, daarom ook skeletfoto's, MRI of CT, daarnaast beenmergpunctie en chromosoomonderzoek (translocatie) en immunofenotypering.

MM wordt pas behandeld als er klachten/afwijkingen komen → ROTI (Related Organ or Tissue Impairment)/ CRAB (calcium verhoogd, renaal functieverlies, anemie, botlesies). CRAB zijn objectieve afwijkingen. Aspecifieke afwijkingen zijn moeheid, zwakte, B-symptomen, infecties en neuropathie.

Gemiddelde leeftijd bij diagnose is 65 jaar. De kliniek bestaat uit een verminderde weerstand doordat normale afweer verminderd wordt aangemaakt gevolg is vooral bacteriele infecties. Zoals al eerder is gezegd kunnen er anemie, botlesies, hypercalciemie en nierinsufficiëntie ontstaan.

Prognose verschuift voortdurend door introductie nieuwe behandelingen. Onder de 65 jaar kan stamceltransplantatie worden toegepast en is de prognose 7-10 jaar. ouder dan 65 jaar, alleen conventionele therapie dan is de prognose slechts 4-5 jaar.

De prognose is afhankelijk van de moleculaire afwijkingen. Daarom cytogenetisch onderzoek en FISH tegenwoordig altijd gedaan.

Behandeling bij jongere patienten onder de 65 jaar: inductietherapie (schoonmaken beenmerg) gevolgd door stamceltransplantatie en onderhoudsbehandeling. Oudere patienten: conventionele chemo (MP= melfalan prednison) met een derde middel, omdat MP vaak niet veel uitkomst biedt. Softenon remt bloedvatvorming in beenmerg. Het wordt toegepast bij ziekte van Kahler bij oudere patienten naast MP, heet tegenwoordig thalidomide. Een ander middel is bortezomib. Dit middel werkt zeer snel, waardoor je patienten snel uit cruciale fase kan halen. Maar het middel heeft zeer veel bijwerkingen en wordt dus niet in eerste lijn gegeven.

Veel patienten zijn ouder dan 75 jaar, bij deze patienten kun je niet zomaar ongestraft chemo geven en daar zul je dus goed naar moeten kijken.

Supportive care bij MM: antibiotica bij koorts, EPO bij anemie, Antivirale profylaxe bij patienten met Herpes Zoster, bifosfanaten (bij osteonecrose bijvoorbeeld van kaak), voldoende hydratatie bij lichte keten, vaccinatie pneumococcon, HI, meningococcon, eventueel wervelplastiek bij dreigende inzakking, eventueel medicatie bij polyneuropathie, tromboxe profylaxe, aanpassingen woning, fysiotherapie en actieve revalidatie.

Pijn wordt bestreden volgens algemene richtlijnen en daar moet goed naar worden gekeken.

College 9: Acute Lymfatische Leukemie bij kinderen

College verzet.

Vaardigheidsonderwijs

VO 1. Leucocytose

Casus 1

60 jarige man komt op spreekuur met een vergrote klier van 4 cm in de hals.

Differentiaal diagnose van één klier in de hals:

- Infectie of ontsteking (viraal, parasitair of bacterieel)
 - Keelontsteking: de oorzaak is bacterieel en de nodus zit alleen in de hals, niet bijvoorbeeld in de lies. Eventueel kunnen keelpijn e.d. uitgevraagd worden
 - Recente ingreep, bijvoorbeeld een kies getrokken
 - CMV
 - Toxoplasmose overgedragen door katten
 - Tuberculose kan ook een vervelende lymfe adenopathie geven en zal dan ook gegeneraliseerd zijn, dus niet lokaal
- Solitaire klieren in de hals: mogelijk gaat het om een metastase van een solide tumor in het hoofd / halsgebied
- Primair maligne lymfoom (NHL) ; *zwellingen elders in het lichaam ?*
- Cyste: het zal dan meebewegen. Er kan ook een fout zijn bij de embryonale ontwikkeling, waarbij dat gedeelte niet sluit in de hals
- Bloeding

Generaliseerd: bijvoorbeeld ook in oksel of lies

- Infectie.
 - Epstein barr virus, dit is viraal, kan bijvoorbeeld HIV zijn.
 - Niet-viraal:
 - Paracytair: toxoplasmose, TBC
 - Sarcoïdose
 - Auto-immuunziekte: (systeemziekte)

Je hebt verschillende cervicale lymfeklieren: *submandibulair, parajugulair, supraclaviculair, infraclaviculair, preaudiculair, retro audiculair.*

Vragen van belang bij de anamnese: eerst lokaal dan breder utivragen.

- Hoe lang is de vergrote lymfeklier al aanwezig? Is hij groter geworden (1-1.5 lymfe klier is normaal, daarboven is vergroot)? Snel ontstaan?
- Doen de klieren pijn? (pijn past meer bij een ontsteking) Is hij rood/warm?
- Andere klachten in KNO gebied?
- Elders klieren opgemerkt?
- Is er koorts, nachtzweeten, gewichtsverlies (zoals bij een maligne aandoening of een systeemziekte)?
- Is er sprake van vermoeidheid/malaise klachten?
- Is de patiënt in aanraking geweest met infectieuze agentia?
- Welke medicijnen gebruikt meneer?

Aandachtspunten bij LO:

Algemene indruk (ziek/vitaal?), precieze lokalisatie, consistentie (zachte klier is meestal (!) onschuldig) en grootte (klier van < 1 cm is 'normaal') van de klier, maar je let ook op andere lymfklierstations : oksels beiderzijds , liezen beiderzijds, de hals-submandibulair, supraclaviculair, occipitaal aan beide kanten, grootte van de milt en lever. Je kijkt ook het hele KNO gebied na.

Als lymfeklier vast zit, dan weet je dat het een metastase is van een **solide tumor**. Een

lymfeklier van een metastase zit niet vast. Bij een rubberachtige structuur is sprake van bij een **lymfoom**. Bij een infectie voelt een lymfklier warm en pijnlijk, met name bij de **bacteriele infecties**. Ze zijn ook vaak rood gekleurd. Dit is nooit het geval bij een lymfoom of solide tumor.

Een 60 jarige man bezoekt je spreekuur met een vergrote klier van 4 cm in de hals. meneer heeft geen koorts, dus infectie is minder waarschijnlijk. Sommige vormen van maligne lymfeziekten kun je wel koorts krijgen, maar dit is slechts in 20-30% van de gevallen. Bij een maligniteit krijgen de meeste geen koorts. Meestal heb je bij auto-immuunziekten ook geen koorts. De zwelling is niet pijnlijk: hierbij wordt een infectie ook minder waarschijnlijk, omdat je hier wel pijn hebt. Bij een maligniteit heb je vaak geen pijn. Bij IM of HIV is er vaak ook geen pijn. De patiënt had ook geen gewichtsverlies. Een maligniteit wordt minder waarschijnlijk, maar bij de meeste maligne lymfeklierziekten hebben geen gewichtsverlies. Patiënt heeft ook geen nachtzweeten. Het bestaat zo'n 2-3 maanden. Dit pleit tegen infecties, behalve HIV/EBV/Cytomegavirus.

Laboratorium onderzoek: Hb 7,5 mmol/L (geringe anemie), Leukocyten $47,3 \times 10^9/L$ (leucocytose: N: 4-10x.), Trombocyten $151 \times 10^9/l$ (laag normaal)

Je weet nu dat de leukocyten verhoogd zijn, maar nu wil je weten welke cellen verhoogd zijn. Bij de man is sprake van leucocytose, dus je maakt een bloeduitstrijkje. De bevindingen zijn: pathologische lymfocyten in het perifere bloed en je mist neutrofiele granulocyten. Er zijn geen blastaire cellen aanwezig in het bloed.

Lymfocytose krijg je niet van bacteriele infecties, daarbij krijg je granulocytose. Bij virale infectie, tuberculose, CLL en ALL krijg je lymfocytose. Door een immunofenotypering te doen kun je een goed onderscheid maken.

Om zekerder te zijn van diagnose laat je een leukocytendifferentiatie doen. Je splitst leukocyten dan uit in B en T lymfocyten, monocyt en granulocyten. Zie je veel staafvormige granulocyten, dan is er sprake van vroege differentiatie. Als er overmaat aan de jonge vorm is dan spreek je van linksverschuiving. Er is dan grote behoefte aan witte bloedcellen, wat wijst op een infectie.

We nemen aan dat 85% van de leukocyten lymfocyten zijn. Onze differentiaal diagnose is dan lymfatische leukemie, virale infectie: Pfeiffer (dit is minder waarschijnlijk vanwege leeftijd en omdat hier maar eenzijdig lymfekliervergroting is). We kunnen niet van een lymfoom spreken, want dat zou niet in het bloed zichtbaar zijn.

B-lymfocyten brengen na differentiatie ofwel een lambda ofwel een kappa voor IgM tot expressie. Normaal is deze verdeling kappa: lambda ongeveer 60:40, maar bij een leukemie is er sprake van klonale expansie en is de verhouding 99:1 of 1:99. Door een immunofenotypering te doen kun je een infectie van een leukemie onderscheiden: bij een infectie zie je beiden ongeveer evenveel en bij een leukemie overheerst er één.

Onze patiënt heeft dus lymfatische leukemie. Er wordt vervolgens immunofenotypering gedaan. Omdat het aanwezig is in bloed, is beenmergonderzoek niet nodig. Je moet direct handelen bij leukocytose als er levensgevaar is, wat hier niet zo is. Dit is wel zo als:

- Verhoogde kans op bloedingen bij trombopenie
- Leukostase: als leukocyten boven 100 zijn.
- Anemisch: zuurstof tekort, infarct.

CD5, CD23 en CD19 zijn allemaal positief, we kunnen dan dus spreken van chronische lymfatische leukemie. De meeste mensen hebben geen klachten, de B symptomen zijn moeheid.

Bij ALL kan er hyperviscositeit van het bloed optreden, door de aanwezigheid van vele blasten. Bij CLL zijn er geen blasten in het bloed aanwezig, maar kan er hyperviscositeit optreden bij $> 500 \times 10^9/L$ leukocyten.

Prognose CLL: overleving is 10 jaar. De kans dat de patiënten overlijden aan iets anders dan CLL is groter. De prognose is afhankelijk van een groot aantal factoren:

- klinische stadium;
- lymfocyten verdubbelingstijd (hoe lang doet hij erover tot er een verdubbeling is van lymfocyten)
- cytogenetische afwijking
- immunoglobuline genen, mutatie status

CLL is nooit te genezen door een klier eruit te halen. Je haalt er alleen één uit om te onderzoeken of het geen uitzaaiing is.

- Prognose: afhankelijk van stadium, er bestaan twee classificaties. De eerste is RAI.
- Stadium 0: sprake van leukocytose, prognose meer dan 15 jaar.
- Stadium 1: lymfadenopathie: meer dan 10 jaar, ook zonder therapie
- Stadium 2: grote milt of lever
- Stadium 3: anemie
- Stadium 4: trombopenie: minder dan 2 jaar.

Voor verdere indeling moet je chromosoomonderzoek doen. Bepaalde mutaties hebben een zeer slechte prognose, anderen juist weer een betere prognose. Hiermee kun je dus de prognose inschatting aanscherpen.

Behandeling: 'wait and see', behandeling alleen bij klachten of progressie.

Er blijft altijd een restziekte. Je behandelt tot je tevreden bent, en dan is het wachten en daarna weer behandelen. Bij een anemie of trombopenie wordt ondersteunende therapie gegeven. Bij mensen met een goede prognose (RAI 1-2-3) hebben mensen veel sneller therapie nodig, dus de stadium indeling is veel te grof. Daarom zijn de chromosomale afwijkingen belangrijk. De zeer slechte prognose is (17 b- deletie), na 6 jaar overleden; trisomie 12 is de middengroep en de beste is 13q14. Bij een leeftijd onder de 65 is er een kans op genezing met allogene stamceltransplantatie. Voor de oudere patient, wat het meereendeel is hebben ze geen behandeling met stamceltherapie. Er kan een onderscheiding gemaakt worden tussen de mensen die het goed bij stamceltransplantatie. Vanwege de risico's wordt dit niet gedaan bij oudere patiënten.

Ongemuteerd CLL heeft de slechte prognose, vergeleken met het muteerde CLL. De mutatie heeft te maken met het herschikken van de immunoglobuline gen.

Indicatie voor therapie:

- Anemie of trombopenie
- Werkelijk klachten, drukken van structuren door lymfklier
- Milt in de weg

- Recidiverende infecties door neutropenie
- Mechanische en/of cosmetische bezwaren

Behandeling:

- Monotherapie met chloorambucil
- Chemokuren
- Nieuw: combinatie therapie en monoklonale antistoffen worden toegevoegd:
anti- CD 20 = riluximab

Casus 2

Zwangere vrouw, 37 jaar, blanco voorgeschiedenis, 12 weken amenorrhoe duur, plotseling heftige pijn thoracaal linker zijde, koorts. Laboratorium onderzoek: leukocyten van 22×10^9 /L.

In eerste instantie denk je aan een infectie. Je doet een leukodiff, hieruit blijkt dat 80% bestaat uit staafkernige granulocyten, er is dus sprake van linksverschuiving, dus waarschijnlijk een bacteriële infectie.

Diff: toename van neutrofiele en toename van voorlopercel; je kijkt naar de staafkernige cellen.

De granulocyttaire cel deelt zich → myeloblast → promyocyt → myeloblast.. etc In het bloed horen er niet veel staafkernige cellen en voorlopers te zien. Komen ze toch in het bloed voor, is er wat aan de hand. Linksverschuiving als er veel voorlopers voorkomen, wat bij een infectie optreedt. Een rechtverschuiving is bij mensen die prednison gebruiken, totaal uitgerijpte cellen.

Bij lichamelijk onderzoek let je op het KNO gebied, maar daar zijn geen klachten. Je let op longen, die ausculteer en percuteer je, vanwege verdenking op bronchitis en pneumonie.

Deze mevrouw is zwanger, dan is een blaasontsteking veel voorkomend. Dit is een opgaande infectie, hij gaat naar de nieren waardoor je pyelonefritis hebt. Je behandelt deze mevrouw met antibiotica. Een pyelonefritis komt veel voor bij zwangere vrouwen, omdat de nieren gestuwd kunnen raken door de hoge druk op de blaas van de foetus. De meeste antibiotica passeren de placenta niet en kunnen de vrouw veilig gegeven worden.

Casus 3

Man, 60 jaar, komt met klacht moeheid. Laboratorium onderzoek: Hb 7,5 mmol/L, Leucocyten $47,3 \times 10^9$ /L, Trombocyten 151×10^9 /L. De leuko diff bestaat voornamelijk uit neutrofielen en hun voorlopercellen.

Je overweegt de diagnoses CML, AML en een infectie. Het gaat hier om blasten, dus de infectie verdwijnt uit je DD. De trombocyten zijn normaal, bij AML zouden deze er niet zijn, dus je diagnose is CML. De diagnose stel je door een beenmerg onderzoek te doen. In het beenmerg zijn er ook veel blasten en voorlopers te zien. Ook wordt karyotypering aangevraagd, die bepaalt de translocatie. Je doet vervolgens genotypering: dan vindt je het Ph chromosoom. De behandeling bestaat uit Imatinib. De prognose is 80% op langdurige overleving, de 10-jarige overleving is nog niet bekend.

Het gevaar van CML is dat het kan overgaan naar AML. CML kan ook overgaan in een AML, dan spreken we van lymfatische blasten crise van CML.

Casus 4

Jongen, 19 jaar, sinds 2 weken extreem bleek zonder andere klachten. Waarschijnlijk is hier sprake van ernstige anemie. Het is binnen twee weken ontstaan.

- Je vraagt naar infecties?
- Of hij is afgevallen?
- Last van puntbloedingen op de huid of neusbloedingen of tandvleesbloedingen?
- Heeft u last van spontane blauwe plekken, bij traumata?
- *menstruatie bij een vrouw?
- Je vraagt ook naar hematurie. Bloedplassen?
- Ook naar bloed bij de ontlasting? (melena)

Anemie ontstaat door een groot verlies (grote bloeding), slechte voeding (vitaminegebrek) en verhoogde bloedafbraak (icterus).

Bij lichamelijk onderzoek kijk je naar bloedingen, typische dingen van maligniteit zoals lymfeklieren, lever, milt, blauwe plekken.

Lichamelijk onderzoek

- Anemie: bleek huid
- Lymfe klieren
- Mensen met nierinsufficiëntie worden ook bleek, een soort grijs
- Vergrote lever en milt

Laboratorium onderzoek:

- Hb van 4,8 mmol/L ,
- leucocyten $24 \times 10^9/L$ (leucocytose),
- trombocyten $37 \times 10^9/L$ (trombopenie, je wilt ook een leucodiff weten).
- Leukodiff: blasten → bij Acute leukemie heb je alleen blasten, geen voorloper cellen.

Dit kan wijzen op acute leukemie. Ook een infectie (sepsis) is mogelijk, maar als hij dit al 2 weken heeft en geen andere klachten heeft is dit onwaarschijnlijk.

Ook wordt er meteen een beenmergonderzoek gedaan. Je doet een leuko diff en immunofenotypering (CD13 en CD 33 → myeloïde blasten). Ook kan er myeloperoxidase kleuring gedaan worden om uit te sluiten.

Je vindt: CD19+, CD20+, ook zie je blasten en B-cellen. Dit wijst op ALL.

De prognose verschilt per onderliggende chromosoomafwijking, (translocatie 9,22) heeft een slechte prognose. Iemand moet dan stamceltransplantatie ondergaan. Als hij het Ph chromosoom heeft, heeft hij een slechte prognose. Heeft hij MLL dan is de prognose erg slecht.

Zelfstudieopdrachten

ZO1: Bouw van het hematopoïetisch en lymfatisch systeem

Het hematopoïetisch systeem bestaat uit een diversiteit aan organen met verspreide locatie in het lichaam. Tijdens de foetale periode kan bloedstamceluitbreiding en bloedvorming worden waargenomen in de dooierzak, de aorta-gonado-mesonefros aanleg, de lever, en milt. Pas na de geboorte verschuift dit naar het beenmerg, waarna het bij een volwassen persoon eigenlijk alleen nog gevormd wordt in de platte

beenderen (vb. schedel, bekken, ribben en borstbeen). De vorming van de voorlopers van lymfocyten vindt ook plaats in het beenmerg, maar de uitrijping en ontwikkeling van specifieke functies van het immuunapparaat worden in gespecialiseerde organen als thymus, milt en lymfklieren gevonden.

Het beenmerg en de milt worden zeer goed doorbloedt om de uitwisseling van cellen en voedingsstoffen goed mogelijk te maken. Lymfeklieren zijn minder doorbloedt, maar zijn ingeschakeld als filters in het (weefsel)drainerende lymfesysteem om intensieve herkenning van eventueel vreemde organismen mogelijk te maken. De filtratiesystemen van lymfeklieren, milt, beenmerg en lever zijn mede gericht op het verwijderen van oude cellen (onder andere erythrocyten en bloedplaatjes) uit de circulatie.

Door hun bouw, en het feit dat de lever, milt, lymfeklieren en beenmerg (tijdelijk) de bloedvorming ondersteunen, zijn deze organen ook in staat om leukemiecellen weg te vangen uit de circulatie en hun verdere groei te bevorderen.

Bloedcelvoorlopercellen en lymfocyten zijn in principe migratoir, daarom kan geen sprake zijn van een lokaal voorkomende leukemie. De leukemiecellen kunnen juist efficiënt migreren tussen organen en via hematogene of lymfogene circulaties metastaseren naar andere organen.

Keelamandelen heten ook wel tonsillae palatinae. Neusamandelen heten tonsillae pharyngeae of adenoid. Neus- en keelamandelen zijn lymfoïde organen.

Bloedvoorziening van het beenmerg

Er bestaat een dubbele bloedsomloop voor het beenmerg. Arteriën, welke spier en bot van bloed voorzien, vormen een capillair netwerk (kanalen van Havers en Volkman) in bot. Deze capillairen communiceren met capillairen onder het endosteum en gaan over in de beenmergsinusoiden. Die voeren het bloed centripetaal af naar de centrale vene. Vandaar verlaat een efferente vene het beenmerg op een plaats, waar ook een arterie die door de spieren en het bot direct doorloopt naar het centrale gedeelte van het beenmerg. Daar verloopt de arterie verticaal met de as van het bot mee en geeft arteriolen af die centrifugaal naar het endost verlopen. Daar sluiten de arteriolen aan met het al eerder beschreven capillaire netwerk onder de endosteum. Het bloed stroomt uiteindelijk weer via de sinusoiden, centrale vene en efferente vene uit het beenmerg.

Lymfeklieren

Een lymfeklier bestaat uit:

- Buitenste schors of cortex (bevat veel lymfoïde nodules, waarin B-lymfocyten zitten)
- Binnenste schors of paracortex (bevat veel T-lymfocyten)
- Medulla of merg (plasmacellen)

Een regionale lymfeklier draineert een bepaald weefselgebied. Het is belangrijk voor de lokale immuunreactie. De hoog-endotheliale venulen (HEV) in lymfeklieren zijn recirculatiepunten voor lymfocyten, waar lymfocyten vanuit de bloedstroom het lymfeklierweefsel en de lymfe kunnen betreden. De peri-arteriolaire lymfocytenschede (PALS) in lymfeklieren is een om de arteriolen gelegen laag van T-lymfocyten. Het zorgt voor de centrale immunologische afweer.

Op veel plaatsen in het lichaam komen concentraties van lymfocyten voor. Tussen de organen waar deze concentraties liggen kunnen de lymfocyten (re)circuleren. In principe kunnen lymfocyten in elk weefsel uit de bloedbaan treden om daar buiten de bloedbaan hun functie uit te oefenen, bijvoorbeeld vlak onder het epitheel van de huid of van de vagina. Toch zijn er in het lichaam karakteristieke locaties waar lymfocyten

uit de bloedbaan kunnen treden en weer terugkeren naar het bloed. Deze karakteristieke recirculatie-punten zijn de HEV (van bloed in lymfeklier en lymfe), truncus lymphaticus dexter (rechterarm, rechter gedeelte van de borst, hoofd en hals) en ductus thoracicus (terugkeer in bloed).

Het lymfe moet minstens één lymfeklier zijn gepasseerd voordat het de bloedcirculatie weer in mag. In de lymfeklier wordt het lymfe gezuiverd van lichaamsvreemde stoffen. Het afferente lymfevat, het efferente lymfevat, arteriën en venen komen binnen of verlaten de lymfeklier door de hilus. Ook zenuwen gaan hier naar binnen.

Lymfe- en bloedcirculatie

Via afferente lymfevaten gaat het lymfe door het kapsel en komt het in de subcapsulaire sinussen. Van daaruit gaat het lymfe via intermediaire sinussen naar de medulaire sinussen. Vanwege de complexe structuur gaat het lymfe zeer langzaam door de klier, waardoor er veel tijd is om het lymfe te zuiveren met behulp van macrofagen en dendritische cellen. In de medulla wordt het lymfe verzameld in de efferente lymfevaten. Op alle lymfevaten zitten kleppen waardoor er maar één stroomrichting mogelijk is.

De efferente lymfevaten komen uiteindelijk allemaal uit op de ductus thoracicus. Deze ductus geleidt het lymfe vanuit het hele lichaam (behalve dat van de rechterarm en het rechter gedeelte van de borst, hals en aangezicht) naar de linker ondersleutelbeenader. Het overige lymfe gaat via de ductus lymphaticus dexter de rechter ondersleutelbeenader (v. subclavia) in.

Een arterie komt de lymfeklier binnen in de hilus, en vertakt zich tot een capillair netwerk rond een follikel. Hieruit komen de HEVs voort, die weer overgaan in een vene. Deze vene verlaat de lymfeklier bij de hilus. De ductus thoracicus loopt evenwijdig aan de aorta. Peyes's patches zijn lymfeweefsel geassocieerd met de darm.

Milt

De witte pulpa van de milt bestaat uit geconcentreerde groepen B- en T-lymfocyten welke respectievelijk in de follikels en de PALS voorkomen, ze zorgen voor centrale immunologische afweer. De marginale zone van de milt is een stromaal netwerk, doorspoeld met bloed. Het ligt rond de follikels waarin veel fagocyten voorkomen. Dit gebied heeft een groot vermogen tot het uifiltreren van deeltjes uit het bloed.

In de milt stroomt het bloed via een zogenaamde open en gesloten circulatie. Het 'gesloten' stelsel is een normaal bloedvatstelsel, dat de milt van bloed voorziet. Het 'open' stelsel heeft als functie om oude en defecte erythrocyten en bloedplaatjes weg te vangen uit het bloed en te fagocyteren. Het bloed komt de milt binnen via de miltarterie en stroomt achtereenvolgens via de trabekelarterie, de centrale arterie in de PALS en follikels via open eindigende hulsarteriën en penseelarteriën in de mazige ruimte *tussen* de miltsinussen. De rode bloedcellen kunnen alleen maar via een endotheliale bekleding het sinuslumen bereiken. In die sinuswanden vormen de endotheliale cellen smalle spleten, waar oude erythrocyten niet door kunnen migreren via diapedese. Zij worden dan opgeruimd door macrofagen ter plaatse. Bloedplaatjes worden in de ruimten tussen de sinussen door fagocyten weggevangen, maar ook in de marginale zone rond de B-follikels.

De bloedvaten treden uit en binnen in de hilus aan de mediale zijde van de milt, waar ook de zenuwen binnentreden en de venen uittreden.

Dus de weg van bloed in de milt: Komt binnen via de miltarterie → trabekelarterie → centrale arterie → PALS en follikels. Dan zijn er twee mogelijkheden:

- Open stelsel: het bloed bereikt via open eindigende hulsarteriën en penseelarteriën de ruimte tussen de miltsinussen in de rode pulpa en via de sinussen en rode pulpa venen, om uiteindelijk de milt te verlaten via de miltvene.

- Gesloten stelsel: het bloed komt direct in de sinussen en verlaat de milt via de rode pulpa venen en de miltvene.

Lever

De lever is het op één na grootste orgaan in het lichaam. De lever wordt omgeven door een kapsel van bindweefsel, het Glisson's kapsel. De lever is opgebouwd uit levercellen (hepatocyten) die weer in groepen liggen rond een centrale vene, de leverlobben. De grenzen tussen die lobben zijn moeilijk te onderscheiden bij de mensen, maar op sommige plekken zijn ze zichtbaar; op de zes hoekpunten bevindt zich namelijk een punt met meerdere vaten: galgangen, lymfevaten, zenuwen en aderen bevinden die de lobjes in of uit gaan. Een driehoek gevormd tussen drie centrale venen noemt men een portaal lobje. Een galcapillair is een langgerekte opening gevormd tussen hepatocyten, welke niet bekleed is met epitheel. Deze voert de door de hepatocyten gevormde gal af naar de kanaaltjes van Herring.

De doorbloeding van de lever zorgt er voor dat er in de lobjes gradiënten kunnen ontstaan op grond van verdeling van O_2 , CO_2 en nutriënten concentraties, evenals van de vele metabolische functies van de lever. Deze functionele gradiënten kunnen leiden tot karakteristieke veranderingen in de histologie van de lever, welke ook voor de pathologie van belang zijn.

De levercellen zijn als een soort rijen radiaal gerangschikt. Tussen die muren bevinden zich de leversinusoïden. Deze leversinusoïden zijn capillairen en komen allemaal uit op één centrale vene, die in het midden van de lobus ligt. De sinusoïden bevatten gefenestreerde endotheelcellen. Uitwisseling van stoffen gaat zeer goed door de fenestrae. Endotheliale fenestrae in lever-sinusoïden zijn zeefplaten welke snelle en effectieve uitwisseling van bestanddelen tussen bloed en hepatocyten mogelijk maken. Tussen het endotheel en de hepatocyten bevindt zich een basale lamina en een subendotheliale ruimte, de ruimte van Disse.

De sinusoïden bevatten macrofagen, genaamd Kupffercellen (15% van alle levercellen). De Kupffercellen zijn vastgehecht aan het endotheel van de leversinusoïden. Deze bevinden zich voornamelijk in de periferie van de lobuli; zij controleren portaal bloed op aanwezigheid van bacteriën, vreemde cellen en celfragmenten. Tezamen grootste populatie macrofagen in lichaam. Deze macrofagen vernietigen oude erythrocyten en verteren hemoglobine.

De bloedtoevoer in de lever gaat via twee toevoerkanalen: de leverarterie en de poortader. De leverarterie (arteria hepatica) heeft zuurstofrijk bloed en komt vanuit de longen via het hart en de aorta, terwijl de poortader (vena portae hepatica) voor veel voeding zorgt en vanuit de darm komt en zuurstofarm is. Het leverlobje wordt voorzien door takjes van de arteria hepatica en de vena portae hepatica. De takjes van de arteria hepatica komen grotendeels uit in die van de v. portae hepatica. Deze mondt dan uit in de sinusoiden van het lobje. De route van het bloed door de poortader: het bloed komt in de leversinusoïden, centrale vene, vena sublobulairs, twee grote vena hepatica, en tot slot in de vena cava.

Tussen twee hepatocyten zitten altijd een gal capillair. Dit is het eerste deel van het galgang-systeem, is een langgerekte opening tussen hepatocyten en is niet bekleed met epitheel. De celmembranen die om die gal canaliculi liggen vormen tight junctions. Ook zie je vaak gapjunctions tussen de levercellen zitten voor intercellulaire communicatie. Een gal canaliculus gaat over in gal ductules (Hering's kanalen) waarna deze weer samenkomen in galgangen, die uiteindelijk de lever verlaten.

Afbraak bloedcellen

Bloedcellen worden aangemaakt in het beenmerg en de thymus, en in mindere mate in de milt en lymfklieren. De meeste erythrocyten en bloedplaatjes worden in milt,

beenmerg en lever afgebroken. In de milt wordt dit gedaan door het 'open stelsel', in het beenmerg door macrofagen en in de lever door de Kupffercellen. Afbraakproducten van erythrocyten zijn ferritine (kleine korreltjes), hemosiderine (grotere aggregaten) en bilirubine. Ferritine en hemosiderine kunnen middels een zogenaamde Perl-reactie (ijzer) vooral in de macrofagen van de milt worden aangetoond, en in mindere mate in de Kupffercellen van de lever. In de beenmergbalkjes hebben veel macrofagen ook veel ijzer opslag in de vorm van ferritine en hemosiderine, hetgeen veroorzaakt wordt door afbraak van zich ontwikkelende erythrocytvoorlopercellen (een zogenaamde defecte erythropoiese). Bilirubine komt in het bloedplasma voor en kan in de lever via de gal in de darm worden uitgescheiden. Uit de darm wordt ook weer het grootste deel van de galzouten terug-geresorbeerd in het bloed en komt dan weer via de portale vaten in de lever terecht (enterohepatische kringloop). Granulocyten worden in alle weefsels afgebroken en preferentieel bij ontstekingshaarden.

Metastasering

Delende tumorcellen kunnen hun vermogen verliezen om in een enkele tumormassa te blijven groeien. Wanneer een tumormassa doorgroeit in een bloed- of lymfevat, dan kunnen tumorcellen ook gewoon losraken. Deze tumorcellen kunnen zich dan als enkele cel of celtgroep verspreiden via het bloed- of lymfestelsel, dat in het gehele lichaam voorkomt. De cellen circuleren totdat ze een goede groeiplaats hebben gevonden, of soms verstoppen ze capillairen en lymfevatjes en blijven daar doorgroeien. Een sinusoïdaal of capillair netwerk in een orgaan werkt vaak als een filter voor metastaserende cellen. Hier ondergaan de cellen een interactie met de dunne vaatwand en chemotactische signalen vanuit het onderliggende weefsel waardoor de cel geactiveerd kan worden om binnen te dringen. In principe kunnen metastasen in bijna elke gedeelte van het lichaam voorkomen. Een plek voor een metastaserende tumor moet een goede bloedvoorziening hebben en een omgeving waar deze kan groeien. Dat kan voor een leukemie of lymfoom een veelheid van plaatsen zijn waar normale bloedcellen ook voorkomen. Algemene plaatsen voor metastasen zijn de longen en lever (beide hebben een zeer uitgebreid vaatstelsel), lymfeklieren (draineren veel weefsels), hersenen, bot, huid en bijnieren. Sommige tumoren komen al wijd verspreid in het lichaam voor wanneer ze voor het eerst worden gedetecteerd zoals leukemieën en lymfomen. Tumorcellen kunnen via het bloed (hematogeen) of de lymfe (lymfogeen) metastaseren.

Coloncarcinoom zaait uit:

- Lymfogeen: naar regionale lymfeklieren en verder door de ductus thoracicus bij de v. subclavia dexter het bloed in. Zo komt het in de rechter hart helft, en het eerste capillaire netwerk is dat van de long.
- Hematogeen: via vena portae hepatica naar de lever.

Melanoom zaait uit:

- Lymfogeen: in eerste instantie, naar de lymfeklier die dat huidgebied draineert. Vanuit de drainerende lymfklier kunnen de tumorcellen via de lymfe naar andere lymfeklieren migreren, of via de ductus thoracicus bij de subclavia dexter het bloed in.
- Hematogeen: uiteindelijk de long, als het gehele lymfestelsel doorlopen is.

Longcarcinoom zaait uit:

- Lymfogeen: regionale lymfeklieren
- Hematogeen: via de linker harthelft, stroomt het bloed naar capillaire netwerken van de darmen, nieren, en botten.

Lymfoom zaait uit:

- Naar andere lymfeklieren, maar ook in de lymfevaten zelf, de milt, en andere plaatsen waar lymfocyten zich bij voorkeur ophouden (darm, huid, abdomen, long).

Symptomen van metastasen hangen af van hun lokalisatie:

- Levermetastasen: vergrootte, pijnlijke lever, gebrek aan eetlust, geelzucht.
- Longmetastasen: pijn op de borst, hoesten, duizeligheid door zuurstofgebrek, ademtekort of longontsteking.
- Lymfekliermetastasen: zwelling van lichaam, lymfoedeem, ascites, pijnlijke gezwollen lymfeklieren.
- Beenmergmetastasen: de bloedcelproductie wordt in gevaar gebracht. Dit kan leiden tot anemie, vermoeidheid, ademtekort, (door gebrek aan erythrocyten) bloedingen, (door gebrek aan trombocyten) infecties (door gebrek aan granulocyten en lymfocyten).

ZO2: Acute lymfatische leukemie bij kinderen

Leukemie is een maligne aandoening, waarbij een blokkade optreedt in de ontwikkeling van de hematopoietische stamcel naar rijpe bloedcel. In het geval van acute lymfatische leukemie (ALL) treedt de blokkade op in de lymfatische uitrijping.

Bij kinderen is ALL de meest voorkomende vorm van kanker, en de meest voorkomende vorm van leukemie. De behandeling van ALL bestaat uit chemotherapie, al dan niet gevolgd door beenmerg transplantatie. De therapiekeuze hangt af van specifieke eigenschappen van de leukemie, die belangrijk zijn voor de overlevingskansen. Het is van belang te beseffen dat deze behandeling wordt gegeven aan een groeiend en zich ontwikkelend individu, waarbij specifieke kindergeneeskundige problemen kunnen optreden. In Nederland zijn er per jaar 120 nieuwe patiënten. De oorzaak is vaak onbekend.

Een aantal begrippen:

- **Extramedulaire hematopoïese:** bloedcelvorming niet in het beenmerg (lever, milt, lymfeklieren).
- **CZS uitbreiding:** aanwezigheid van leukemiecellen in de liquor.
- **Hyperdiploidie:** aanwezigheid van $2n+1$ chromosomen in een celkern.
- **CR:** complete remissie, kleiner dan 5 % van de blasten in gerepopuleerd beenmerg.
- **Stratificatie:** het kiezen van therapie op grond van bij diagnose bekende prognostische factoren.
- **Intrathecale therapie:** toediening van chemotherapie in de liquor via een lumbaal punctie.
- **Blast:** leukemische cel
- **FAB classificatie:** (French American British): Morfologische classificatie volgens Bennet.
- **Cytostaticum:** celdodend middel
- **Morfologie:** De classificatie van een ziekte op basis van een bloed en/of beenmerg uitstrijk onder de microscoop gebruikmakend van immunocytochemische kleuringen.
- **Resistentie:** ongevoeligheid voor chemotherapie

Voor de typering van leukemie zijn enkele diagnostische procedures noodzakelijk:

- Morfologisch (microscoop en immunocytochemische kleuringen).
- Immunofenotype (flowcytometer).
- Cytogenetica (metafase analyse, FISH, Southern blot).

Naast laboratorium onderzoek, voer je ook klinisch en radiologisch onderzoek uit. Klinisch onderzoek bestaat uit lichamelijk onderzoek. Je kijkt hierbij naar neurologische verschijnselen door CZS uitbreiding of testisinfiltratie. Het radiologische onderzoek bestaat uit een X-thorax om na te gaan of het mediastinum verbreed is en een echo van de buik om na te gaan of er nierinfiltratie is.

Klinische verschijnselen zijn over het algemeen weinig specifiek. Vaak zijn de lever en milt geïnfiltreerd en de lymfklieren vergroot. Botpijnen komen ook vaak voor en regelmatig heeft er bij jongens infiltratie van de testikels plaatsgevonden (21%). De combinatie van pijn in de benen of niet willen lopen met de trias van malaise, koorts en bloedingsverschijnselen wijst bij een kind sterk in de richting van leukemie. Ook zijn er vrij specifieke klachten als moe, bleek, koorts, bloedingen en weinig eetlust.

	Gunstig	Ongunstig
Leeftijd	Ouder dan 1 jaar en jonger dan 10 jaar	Jonger dan 1 jaar en ouder dan 10 jaar
Karyotype	Hyperdiploïd	Hypodiploïd, t(9;22) 11q23 (MLL herschikt T)
Klinische	Goede respons op glucocorticoid	Extra medullaire uitbreiding, hoog WBC
Immunofenotype	Common of pre-B ALL	T-ALL, pro-B ALL

Behandeling van ALL

De behandeling bestaat dus uit chemotherapie (intraveneus, oraal, intrathecaal), gedurende twee jaar. De behandeling is meestal poliklinisch op enkele weken in deze twee jaar na. De eerste fase van de behandeling, de inductie fase vindt meestal klinisch plaats.

Beenmergtransplantatie is geïndiceerd bij een recidief van ALL, indien althans een tweede remissie wordt bereikt. Een BMT wordt uitgevoerd nadat het ALL recidief intensief behandeld is. Indicatie voor een beenmerg transplantatie:

- Als de patiënt een slechte reponse laat zien op inductie chemotherapie.
- Ongunstig karyotype, bijvoorbeeld t(9;22).
- Vroeg recidief, tijdens of binnen 6 maanden na het stoppen van de behandeling.

Je vindt een donor met behulp van donorresearch. Bij voorkeur gebruik je beenmerg van een HLA identieke broer of zus, of eventueel van een Matched Unrelated Donor (MUD) of Haplo-identieke donor (een van de ouders).

ALL en kinderziekten

Omdat het gaat om een kind krijg je te maken met de standaard problemen die op die leeftijd kunnen optreden.

Zoals bijv.

- **Infectieziekten**
- **Groei en ontwikkelingsproblemen**
- **Gastro-intestinale klachten**
- **Kinderziekten**
Bij roodvonk antibiotisch behandelen
Bij contact met waterpokken onmiddellijk Zoster immuunglobuline toedienen en isolatie van inmuungecompromiteerde patiënten in verband met kans op besmettelijkheid.
- **Vaccinatieproblemen**
Vaccinatie moet worden uitgesteld tot na de therapie. Onder chemotherapie zijn de antistof titers vaccinaties onvoldoende om adequate bescherming te garanderen en je moet niet vergeten dat bij ALL de afweer onderdrukt is dus als je vaccineren wil kan dat gevaarlijk zijn. Kinderziekten waarvoor al wel gevaccineerd is of die al zijn doorgemaakt bieden wel voldoende bescherming.
- **Psychologische en schoolproblemen.**
Een kind met ALL kan in principe gewoon naar school en de crèche en sporten is ook geen probleem. Wel kan het zo zijn dat het kind door de gedwongen

kuren en operaties gefrustreerd raakt. Emoties als boosheid, teleurstelling en eenzaamheid spelen dan op.

Casus

Jan, 3 jaar, wordt behandeld voor ALL. Hij heeft nog geen waterpokken gehad. In zijn omgeving hebben enkele kinderen last van waterpokken. Jan krijgt Zoster immuunglobuline binnen 72 uur na het eerste contact met zijn buurjongetje. Let wel de incubatietijd start reeds 48 uur voordat de waterpokken zichtbaar worden. Tussen 7-28 dagen na toediening van de Zoster immuunglobuline moet Jan geïsoleerd worden van andere immuun-gecompromiteerde patiënten in verband met kans op besmettelijkheid. Hij kan namelijk een gemitigeerde vorm van waterpokken krijgen, waarbij hij reeds besmettelijk is 2 dagen voordat de infectie zich laat zien.

Casus

Meisje, 3 jaar, ziet bleek en heeft een opgezet gelaat. De vaten in de hals zijn opvallend goed zichtbaar. Het kind heeft een hoorbare ademhaling. Een vingerprik levert je een Hb van 5,0 mmol/l en een thrombocytengetal van $80 \cdot 10^9$ /l op. De afwijking in de twee cellijnen duiden op een beenmergprobleem. ALL is dan de meest voorkomende ziekte die bij je opkomt. Gezien het lage Hb en de gestuwde vaten is enige haast geboden. De differentiaal diagnose bestaat uit het vena cava superior syndroom en mediastinale verbreding bij T-ALL. Je stuurt het kind dezelfde dag nog naar de kinderarts.

De kans op genezing bij kinderen met ALL is ongeveer 80%. Je moet een kind van 5 jaar laten weten dat hij of zij ALL heeft. Dit doe je op het niveau van de leeftijd in kinderlijke taal gebruikmakend van de natuurlijke omgeving, vertrouwde personen en eventuele hulpmiddelen boekjes, speelattributen, etc. Als een patiënt met ALL geneest, wordt de patiënt begeleid naar een normale plaats in de maatschappij en een leven zonder beperkingen.

ZO3: Diagnostiek van Hodgkin en non-Hodgkin lymfomen

Technieken

De diagnostiek van maligne lymfomen (non-Hodgkin lymfoom en de ziekte van Hodgkin) omvat een samenspel van diverse, deels overlappende technieken en onderzoeksmethoden. Deze technieken zijn:

1. Morfologie
2. Immunohistochemie
3. Flowcytometrie
4. Moleculaire pathologie

De hoeveelheid technieken die nodig zijn om de diagnose te stellen verschilt per aandoening. De diagnostiek van maligne lymfomen draagt dus een multidisciplinair karakter, waarbij correlatie van gegevens van belang is.

Morfologie

De histologische beoordeling van weefsel met de verdenking op een lymfatische maligniteit is een snelle en betrouwbare methode die nog steeds de hoeksteen vormt van de diagnostiek van lymfomen. Ook is histologie een vorm van kwaliteitsbewaking ten aanzien van de overige technieken omdat gecontroleerd kan worden dat het voor de overige technieken aangeboden materiaal inderdaad de te onderzoeken afwijkende cellen bevat.

Cytologisch materiaal (bijvoorbeeld verkregen uit een dunne naald punctie aspiraats van een lymfeklier) kan belangrijke informatie verschaffen over de waarschijnlijkheid dat er een maligne lymfoom aanwezig is. Het is meestal niet goed mogelijk een exacte

classificerende diagnose te stellen. Hiervoor is een histologische beoordeling waarbij de cellen in weefselverband worden bestudeerd, noodzakelijk.

Voor de histologische beoordeling wordt gebruik gemaakt van standaard histologische Hematoxyline – eosine gekleurde coupes, vaak aangevuld met speciale kleuringen.

Lymfeklieren zijn boonvormige structuren in grootte variërend van enkele mm tot enkele cm. De lymfeklier wordt omgeven door een dun kapsel, direct hieronder bevindt zich de randsinus, herkenbaar als een dunne schil 'optisch lege ruimte'. De lymfe uit het weefsel en daarin meegevoerde antigenen bereiken de lymfklier via de afferente lymfebanen, die aansluiten op het kapsel en communiceren met de randsinus. De lymfe verlaat de klier via de efferente lymfebanen aan de hiluszijde van de lymfeklier.

In de lymfeklier is een architecturale en functionele compartimentalisatie aanwezig. Dit betekent dat er een terugkerende organisatie is van structuren en verschillende lymfatische populaties in de lymfeklier. Deze compartimentalisatie kan goed worden geïllustreerd met immunohistochemie. B-cellen zijn georganiseerd in follikels. De follikels bevinden zich hoofdzakelijk in de cortex van de lymfeklier. Tussen de follikels en doorlopend naar het merg bevindt zich het T-cel gebied, de paracortex. In de mergstrengen worden de plasmacellen gevonden. Tussen de mergstrengen in de sinussen, bevinden zich de histiocyten (weefselmacrofagen) die een antigeen verwerkende en presenterende functie hebben.

In gestimuleerde lymfeklieren zijn primaire en secundaire follikels aanwezig. Secundaire follikels ontstaan uit primaire follikels en zijn goed herkenbaar vanwege de follikelcentra ('kiemcentra') die scherp afsteken als ronde bleke gebieden in de follikels. In deze centra vindt de kiemcentrumreactie plaats, waarbij B-cellen rijping en selectie ondergaan op grond van antigene stimulatie. In de kiemcentra van de lymfeklieren vindt soms hypermutatie plaats die leidt tot selectie en affiniteitsmaturing. Cellen die geen goede immunoglobuline maken, gaan in apoptose. De restanten van deze cellen worden door macrofagen opgeruimd. Deze opruimactiviteit is in de kiemcentra herkenbaar aan de licht gekleurde macrofagen met in het cytoplasma gefagocyteerd debris. Deze cellen zorgen voor een sterrenhemelaspect indien zij in aantal toegenomen zijn. Apoptose wordt voor een belangrijk deel gereguleerd door het Bcl-2 gen. Het product van dit gen remt apoptose. In B-cellen waarin geen goede immunoglobulinen geproduceerd wordt, komt het Bcl-2 gen niet tot expressie, met als gevolg dat apoptose optreedt. B-cellen waarin wel goede immunoglobulinen gemaakt worden, worden aangezet tot proliferatie. Op morfologisch niveau betekent dit dat in een follikelcentrum zowel apoptose als celdeling plaatsvindt.

In een gestimuleerde lymfeklier is de opbouw van een secundaire follikel dus als volgt:

- a. Follikelcentrum: kleine en grote lymfatische cellen, macrofagen, dendritische cellen, bloedvaatjes
- b. Mantelzone
- c. Marginale zone
- d. Paracortex

Bij de morfologische beoordeling van lymfatische aandoeningen wordt gelet op de architectuur in de lymfeklier en het aspect van de cellen. Architectuurverstoring is één van de belangrijkste aanwijzingen dat er een maligne lymfoom in het spel is.

Voorbeelden van architectuurverstoring zijn:

- uittreden van lymfatische cellen buiten het kapsel
- niet meer herkenbaar zijn van de randsinus

- verlies van compartimentalisatie, waarbij follikels niet meer goed herkenbaar zijn.

Bij maligne lymfomen is de randsinus vaak geoblitereerd, waarbij het lymfatische weefsel zich niet houdt aan de anatomische begrenzing van het kapsel en zich voortzet in het de lymfeklier omgevende bindweefsel, het zogenaamde perinodale bindweefsel.

B- en T-cellen ontstaan vanuit precursor cellen in het beenmerg en doorlopen verschillende rijpingsstadia. Deze rijpingsstadia zijn deels morfologisch herkenbaar en bij de uitrijping (differentiatie) worden verschillende antigenen tot expressie gebracht die immunohistochemisch en flowcytometrisch aantoonbaar zijn.

Maligne lymfomen recapitulieren tot op zekere hoogte het morfologisch / architectureel en immunologisch aspect van het uitrijpingsstadium waarin de lymfatische cel die ten grondslag ligt aan een maligne lymfoom zich bevindt. Dit concept vormt één van de pijlers waarop de classificatie van met name maligne lymfomen van B-cel origine thans is gebaseerd.

Flowcytometrie

Flowcytometrisch onderzoek maakt gebruik van celsuspensies. De techniek maakt gebruik van fysische eigenschappen van cellen en immunologische technieken. Op een antigeen wordt een antilichaam gebonden met een fluorochrome. Bij het sturen van laserlicht komt er een emissie van een bepaalde golflengte. Er kunnen in één bepaling meerdere markers getest worden, omdat er meerdere fluorochromen gebruikt worden. Signalen kunnen goed gekwantificeerd worden. Specifieke populaties kunnen onderzocht worden op klonaliteit. Ze kunnen weergegeven worden in een dotplot, waarbij twee parameters gebruikt worden in vele combinaties.

Immunohistochemie

Immunohistochemie is een immunologische techniek toegepast op weefsel ('histo') coupes waarbij specifieke eiwitten (antigenen) die tot expressie gebracht worden door cellen, aangetoond worden. Het aantonen gebeurt met behulp van antilichamen (immunoglobulinen) die opgewekt zijn in proefdieren en hierna biochemisch geproduceerd worden. Eén antilichaam herkent slechts één eiwit (sleutel en slot principe). Aan de antilichamen worden enzymen (meestal een peroxidase-enzym) gekoppeld, waardoor het mogelijk is substraten om te zetten, wat gepaard gaat met een kleurreactie. Deze kleurreactie is zichtbaar in de weefselcoupes. Er wordt gebruik gemaakt van CD markers. B- en T-lymfocyten hebben weer verschillende antigenen die tot expressie komen en aangekleurd kunnen worden. Ook zijn er verschillen tussen diverse differentiatiestadia.

Moleculaire technieken

In bepaalde gevallen kan gebruik gemaakt worden van moleculair biologisch onderzoek om een maligne lymfoom aan te tonen en soms ook te typeren. Voor B-cel lymfomen is het mogelijk de monoklonaliteit aan te tonen op moleculair niveau. Anderzijds zijn in een aantal lymfomen kenmerkende terugkerende moleculaire afwijkingen aanwezig, die gebruikt kunnen worden om het lymfoom te typeren. Ook T-cel lymfomen kunnen tot op zekere hoogte moleculair gediagnosticeerd worden.

Wanneer lymfocyten op een kwaadaardige (maligne) manier ontsporen, spreken we van tumoren van het afweersysteem, waarbij onderscheid wordt gemaakt in leukemieën (bloedkanker) en (non-Hodgkin) lymfomen (lymfeklierkanker). Deze lymfatische maligniteiten, zoals ze ook wel worden genoemd, worden beschouwd als

de maligne tegenhangers van B- en T-lymfocyten in verschillende differentiatiestadia. Acute lymfatische leukemieën zijn de tegenpolen van onrijpe (voorloper) lymfatische differentiatiestadia, terwijl chronische lymfatische leukemieën en lymfomen ontstaan uit meer uitgerijpte lymfocyten. Een leukemie of lymfoom ontstaat uit één maligne ontspoorde cel, zodat alle tumorcellen identiek zijn en daarmee een (mono)klonale populatie van prolifererende cellen vormen. Ter vergelijking, we spreken van polyklonale expansies, wanneer vele verschillende B- of T-lymfocyten prolifereren, bijvoorbeeld als reactie op een bacterie- of virusinfectie. Omdat B- en T-celmaligniteiten monoklonale expansies zijn, die zijn ontstaan uit onrijpe of rijpe B- en T-lymfocyten die herschikte Ig/TCR genen hebben, zullen zij worden gekenmerkt door de aanwezigheid van monoklonale Ig en/of TCR genherschikkingen. Polyklonale expansies zullen polyklonale Ig/TCR genherschikkingen vertonen. Op basis van de aanwezigheid van monoklonale Ig/TCR genherschikkingen in het DNA kan een monoklonale celpopulatie dus worden onderscheiden van een polyklonale (reactieve of geactiveerde) proliferatie van lymfocyten. Deze vorm van onderzoek heet klonaliteitsdiagnostiek.

Drie toepassingen van moleculaire technieken:

- Monoklonaliteitsanalyse van B-cel lymfomen
- Translocatie bepaling in lymfomen met PCR en met fluorescentie in-situ hybridisatie (FISH), en
- Monoklonaliteits bepaling in T-cel lymfomen

Antilichamen bestaan uit twee zware en twee lichte ketens, verbonden via zwavelbruggen. Ze hebben een variabel en een constant deel. De lichte ketens zijn kappa of lambda en de zware ketens zijn g, a, m, e en d die het antilichaam bepalen. Het variabele deel bevat een stuk dat het antigeen bindt: complementarity determining region (CDR). Elke lymfocyt heeft een unieke Ig/TCR door unieke koppelingen van V, D en J gensegmenten. Er zijn verschillende types en bovendien is de binding niet overal gelijk, waardoor er enorme variabiliteit ontstaat. Het enzym dat segmenten koppelt is het TdT enzym, wat als marker voor precursor lymfomen beschouwd wordt. voor de moleculaire bepaling van B-cel lymfomen wordt met PCR de CDR bepaald. Bij FISH worden translocaties opgezocht: indien er sprake is van een translocatie wordt er een geel signaal afgegeven, in plaats van twee rode en twee groene signalen.

Stagering

Stageren betekent vaststellen van de uitgebreidheid van een oncologosche aandoening. Het stadium van maligniteit is een belangrijk gegeven voor therapeutische en is uiteraard een belangrijk prognostische indicator. Het stageren van het non-Hodgkin en het Hodgkin lymfoom gebeurt aan de hand van de Ann-Arbor classificatie.

Stadium I: 1 lymfeklierstation

Stadium IE: 1 extra-lymfatisch orgaan of plaats

Stadium II: minstens 2 lymfeklierstations aan 1 kant van het diafragma

Stadium IIE: 1 extra-lymfatisch orgaan of plaats + minstens 1 lymfeklierstation aan 1 kant van het diafragma.

Stadium III: lymfeklierstations onder en boven het diafragma.

Stadium IIIS: stadium III met miltbetrokkenheid

Stadium IIIE: stadium III met 1 extra lymfatisch orgaan of plaats

Stadium IIIES: stadium III met zowel milt als 1 extra lymfatisch orgaan of plaats.

Stadium IV: Diffuse of gedissemineerde infiltratie van 1 of meer extra lymfatische organen of weefsels, al dan niet met lymfadenopathie.

A: afwezigheid van koorts, nachtzweeten en > 10% gewichtsverlies in 6 maanden.

B: aanwezigheid van 1 of meer van bij A beschreven symptomen.

X: bulky disease: kliermassa minstens 10 cm (exclusief lever of milt) of mediastinale

massa minstens 0,35 van de thoraxdiameter op niveau T5-6.

Classificatie

Het maligne lymfoom (non-Hodgkin lymfomen en Hodgkin lymfomen) is een verzamelnaam voor kwaadaardige woekeringen van lymfocyten. Het maligne lymfoom omvat een veelheid aan entiteiten die klinisch, morfologisch, immunologisch en genetisch van elkaar verschillen. Het is van groot belang de verschillende entiteiten in te delen – classificeren – omdat het biologisch gedrag van de diverse soorten lymfomen sterk verschilt, met als gevolg dat ook de therapie en de prognose sterk kan wisselen.

Het indelen van lymfomen in afzonderlijke entiteiten kan op veel verschillende manieren gebeuren en dit heeft ertoe geleid dat er in de tijd verscheidende, elkaar deels overlappende classificatieschema's zijn ontwikkeld. Naarmate er meer bekend werd over de (moleculaire) biologie en immunologische achtergrond van de lymfomen is uiteindelijk een classificatieschema ontstaan waarbij maligne lymfomen niet meer uitsluitend worden ingedeeld op grond van morfologische criteria. In het huidige classificatieschema worden zowel morfologische, immunologische, moleculair biologische en soms cytogenetische aspecten gecombineerd. De indeling rust voor een groot deel op het fenomeen dat de cellen van de verschillende typen maligne lymfomen corresponderen met normale lymfocyt in een bepaald rijpingsstadium.

Classificatie Hodgkin

Een eerste belangrijke tweedeling in de classificatie van lymfomen is het onderscheid in non-Hodgkin lymfomen en het Hodgkin lymfoom.

Het Hodgkin lymfoom (ook wel de ziekte van Hodgkin of Morbus Hodgkin) is een apart type lymfoom dat zich op aantal manieren onderscheidt van het non-Hodgkin lymfoom. De typische cel van het Hodgkin lymfoom is de Reed-Sternberg cel. Dit is een grote cel met een gelobde kern (vaak twee grote lobben) en met in de kern prominente, vaak staafvormige nucleoli. De cellen die net niet voldoen aan deze criteria worden wel Hodgkin cellen genoemd. Kenmerkend is dat de tumorcellen gelegen zijn in een achtergrond van zeer veel andere witte bloedcellen waardoor de tumorcellen als het ware gezocht moeten worden. De omgevende cellen zorgen door hun samenstelling voor een ontstekingsachtig beeld, zo worden er vaak eosinofiele granulocyten en plasmacellen in grote hoeveelheden aangetroffen. Onderzoek heeft aangetoond dat in een aangedane lymfeklier het aantal tumorcellen (Hodgkincellen) minder dan 1% is van het totale aantal cellen. Een ander aspect van het Hodgkin lymfoom is dat de ziekte vaak beperkt is tot één of enkele lymfeklieren terwijl het non-Hodgkin lymfoom juist vaak gedissemineerd is bij presentatie.

Hoogstwaarschijnlijk betreft het bij het Hodgkin lymfoom een woekering van B-cellen en zou het Hodgkin lymfoom dus beschouwd kunnen worden als een bijzondere vorm van een B-cel lymfoom. Reed-Sternbergcellen en Hodgkin cellen kunnen goed aangetoond worden met immunohistochemie omdat ze twee typische markers tot expressie brengen die tezamen verder niet worden gevonden op non-Hodgkin lymfomen, dit zijn CD30 en CD15. Een uitzondering vormt het Nodulair lymphocyte-predominant Hodgkin lymfoom dat als aparte vorm van het Hodgkin lymfoom wordt gezien. De typische Reed-Sternberg en Hodgkincellen ontbreken hier.

Met betrekking tot de classificatie van lymfomen kan een aantal algemene conclusies worden getrokken.

- 1 Lymfomen kunnen als solide tumoren voorkomen (meestal in een lymfeklier) maar kunnen ook leukemisch zijn. Leukemisch betekent dat de lymfoomcellen

- in het perifere bloed circuleren, zonder dat er een 'tumor' aanwezig is.
- 2 Lymfomen kunnen worden ingedeeld in onrijpe vormen (precursor lymfomen) en rijpe vormen. Onrijpe lymfomen brengen de marker TdT* tot expressie en zijn vaak leukemisch.
 - 3 Lymfomen kunnen primair in lymfklieren voorkomen (meestal) en worden dan 'nodaal' genoemd. Anderzijds presenteren enkele lymfomen zich in eerste instantie juist niet in lymfeklieren, deze worden 'extra-nodaal' genoemd. Voorbeelden hiervan zijn het huidlymfoom (meestal een T-cel lymfoom), ook het Burkitt lymfoom presenteert zich vaak buiten lymfklieren. Sommige lymfomen komen zowel nodaal als extra-nodaal voor (bijvoorbeeld het diffuus grootcellige B-cel lymfoom).
 - 4 Er zijn B- en T-cel lymfomen. Van alle lymfomen is slechts ongeveer 15% een T-cel lymfoom, de B-cel lymfomen komen dus veel vaker voor.

Indeling maligne lymfoom:

1. Precursor lymfomen (B en T)
2. B-cel lymfomen:
 - a. B-lymfocytair lymfoom/leukemie
 - b. Plasmacel myeloom/plasmacytoma
 - c. Folliculair lymfoom
 - d. Extranodaal marginale zone lymfoom
 - e. Mantelcel lymfoom
 - f. Diffus grootcellig B-cel lymfoom
 - g. Burkitt lymfoom
3. T-cel lymfomen:
 - a. Mycosis fungoïdes/Sezary syndroom
 - b. Perifeer T-cel lymfoom, niet nader gespecificeerd
4. Hodgkin lymfoom
 - a. Klassiek Hodgkin lymfoom
 - b. Nodulair lymfocyten-rijke vorm

Belangrijkste B-cel markers: CD19, CD20, CD79A, kappa, lambda

Belangrijkste T-cel markers: CD1a, CD2, CD3 en CD7

Casus 1

Man, 55 jaar, voelt zich enige tijd niet goed. Naar Zuid-Amerika geweest. 8 kilo afgevallen. Last van nachtzweeten. Klachten begonnen met buikklachten en diarree vrij kort na aankomst. Die klachten zijn nu helemaal over. nu: minder energie en snel vermoeid, geen koorts. Hals lijkt opgezet.

Anamnese: gescheiden, drie kinderen die alle uit huis zijn, rookt niet, drinkt ongeveer drie glazen alcohol per dag. Heeft voorheen in chemische industrie gewerkt en heeft vroeger TBC gehad.

Lichamelijk onderzoek: Overgewicht, geen bijzonderheden bij hart en longen, duidelijke niet-pijnlijke zwellingen palpabel in hals, bleke slijmvliezen.

Differentiaal diagnose:

Infectie: tijdsduur is echter lang en er is geen koorts, maar tropenbezoek belangrijk gegeven. Vergrote halslymfeklieren en nachtzweeten kunnen bij infectie passen. Lymfeklieren zouden hierbij 'reactief' vergroot zijn. Reactivatie TBC is onwaarschijnlijk. *Maligniteit* kan niet uitgesloten worden vanwege het klachtenpatroon dat al enige tijd speelt.

Alcoholisme en vitaminegebrek onwaarschijnlijk, geen aanwijzingen voor burn-out.

Laboratorium, de afwijkende waarden:

BSE: 80 mm/uur, normaalwaarde is 2-12 mm/uur.

Hb: 7,5 mmol/L, normaalwaarde: 8,6-10,5 mmol/L

Ht: 0,37, normaalwaarde: 0,40-0,50

Ery's: $4 \cdot 10^{12}$ per liter, normaalwaarde: $4,40-5,60 \cdot 10^{12}$ per liter

LDH: 600 U/L, normaalwaarde: 0-449 U/L

Gamma-GT: 87 U/L, normaalwaarde 0-49 U/L

Het gamma-GT is wel verhoogd, terwijl overige leverfuncties normaal zijn, dit duidt op een hoog normaal tot fors alcohol gebruik. Bij levermetastasen of hepatitis zouden andere leverfuncties ook afwijkend zijn.

Meneer wordt doorverwezen naar internist. Deze vindt drie weken later naast vergrote klieren in de hals ook vergrote klieren in oksels en liezen. Er wordt een cytologische punctie verricht van een vergrote halsklier, waarvan een uitstrijkpreparaat wordt vervaardigd.

Deze lymfeklier bevat een relatief monotone (ongeveer even groot) populatie cellen waarbij de kenmerken van stimulatie ontbreken, dit is ongewoon en derhalve verdacht. Lymfeklieren met een neoplastische populatie lymfatische cellen geven vaak een monotoon beeld omdat de cellen clonaal zijn, dus in zekere zin allen hetzelfde. Verdere differentiatie treedt niet of slechts gedeeltelijk op.

Rapport patholoog: relatief monotone populatie lymfatische cellen, lymforeticulaire maligniteit niet uitgesloten. Bij persisteren van klachten is histologisch onderzoek geïndiceerd.

Er wordt besloten tot een resectie van een lymfeklier uit de hals. Een gedeelte wordt voor immunologisch onderzoek gereserveerd, de rest voor histologisch onderzoek. Het kapsel is bij histologisch onderzoek niet goed herkenbaar, evenals de randsinus. Het lymfatisch weefsel loopt door in het perinodaal bindweefsel. Het aantal follikels is toegenomen, follikelcentra zijn aanwezig.

De afwijking bij meneer ligt in het B-compartiment, want het aantal follikels is toegenomen. Op grond van het klinische beeld en histologisch onderzoek zijn er zeer sterke aanwijzingen dat meneer een kwaadaardige woekering van lymfocyten heeft, oftewel een maligne lymfoom.

Op weefsel van meneer wordt flowcytometrie toegepast. Om de expressie van de lichte ketens van de B-cellen te analyseren uit de lymfeklier van de heer Wolff wordt flowcytometrisch onderzoek toegepast. Van het weefsel wordt een lymfocytensuspensie gemaakt. De lichte ketens van de immunoglobulinen (kappa en lambda) kunnen vervolgens met gemerkte antistoffen aangetoond worden. De merkstof die aan die antistoffen is gekoppeld is een zogenaamd fluorochroom. Deze fluorochromen fluoresceren indien zij met licht van een bepaalde golflengte worden aangestraald. De detectie vindt plaats met photodetectoren. De intensiteit wordt uitgezet in een grafiek. Aangezien er verschillende fluorochromen bestaan ieder met emissie van licht van een andere golflengte is het mogelijk in één bepaling verschillende markers te testen.

Er blijkt een grote celpopulatie aanwezig te zijn met expressie van kappa lichte ketens. Dit is abnormaal en wijst op een kappa monoklonale populatie. Dit suggereert een maligne B-cel lymfoom.

Het flowcytometrisch onderzoek toont duidelijk aan dat in de lymfeklier van de heer Wolff een monoklonale populatie B-cellen aanwezig is met expressie van kappa lichte

ketens. De heer Wolff heeft dus een maligne non-Hodgkin lymfoom. De volgende stap is het verder typeren van het lymfoom, hiervoor is aanvullend immunologisch onderzoek nodig.

De volgende markers werden getest:

- Immunohistochemie: CD3, CD5, CD10, CD20
- Flowcytometrie: CD5, CD10, CD20, IgM, IgG

Resultaat: CD3-, CD5-, CD20+, CD10+, kappa monoclonal.

Er wordt een Bcl2 kleuring gedaan. Met de Bcl2 kleuring worden normale T-cellen en maligne B-cellen aangetoond in de lymfeklier van meneer. De maligne B-cellen bevinden zich zowel in de paracortex als in de follikels. Het Bcl2 gen komt vaak tot expressie in getransformeerde B-cellen.

Classificeren: meneer heeft een folliculair B-cel lymfoom. Morfologisch recapituleert het lymfoom het patroon van een gestimuleerde (reactieve) lymfeklier met sterk folliculair patroon en dit wijst direct in de richting van een folliculair lymfoom. Ook het immunofenotype van dit lymfoom (CD20+, CD10+, Bcl2+) past hier bij. Het patroon past niet bij een T-cel lymfoom en er zijn geen immunologische markers die dit steunen. B-cel chronische lymfatische leukemie heeft geen folliculaire architectuur en is negatief voor marker CD10.

Stagering: Een onderdeel van het stageringsonderzoek vormt ook onderzoek van het beenmerg om te bepalen of het lymfoom ook hier aanwezig is. Beenmerg bestaat uit botbalkjes met daartussen vet en hematopoïetisch weefsel dat regelmatig verdeeld is in de mergruimten. Een lymfoomlokalisatie wordt meestal gekenmerkt door ophopingen van lymfocyten, vaak dicht bij een botbalkje gelegen. Ook reactieve lymfatische aggregaten kunnen voorkomen in beenmerg, deze liggen meestal meer centraal in de mergruimten. Meestal wordt de aanwezigheid van een lymfoom in het beenmerg bevestigd met flowcytometrisch onderzoek op een beenmergspiraat (losse opgezogen cellen) waarbij de lymfatische cellen gekwantificeerd en gekarakteriseerd kunnen worden. Ook kan met immunohistochemisch onderzoek de aanwezige lymfatische populatie geanalyseerd worden. Hiervoor kan in deze casus bijvoorbeeld het Bcl2 antigeen gebruikt worden in samenhang met een B en een T-cel marker (Bcl2 komt voor op normale T cellen en op de B-cellen van een folliculair lymfoom). Meneer heeft een stadium IV lymfoom omdat er sprake is van gedissemineerde ziekte (beenmerg).

Behandeling: Meneer ondergaat chemotherapie om het lymfoom in remissie te brengen, hetgeen goed lijkt te slagen. De vergrote lymfeklieren slinken. De heer Wolff komt nog regelmatig terug voor controle.

Casus 2

Vrouw, 22 jaar, al enkele maanden bestaande zwelling laag links in de hals, geen last van.

Lichamelijk onderzoek: zwelling van 2,5 cm, niet pijnlijk.

Mevrouw moet door naar internist, deze besluit tot laboratorium onderzoek en een cytologische punctie. Laboratorium onderzoek: licht verhoogde bezinking.

Cytologische punctie: microscopie: veel kleine lymfocyten, enkele eosinofiele granulocyten en plasmacellen en enkele atypische grote cellen.

Conclusie punctie lymfeklier in de hals: atypische cellen in een reactieve achtergrond, advies histologisch onderzoek.

Differentiaal diagnose:

Lipoom is uitgesloten, er is namelijk duidelijke lymfoïde populatie cellen aanwezig. Naast de kleine lymfatische cellen worden ook atypische cellen gezien, zolang deze niet verder getypeerd zijn is het niet uitgesloten dat dit maligne cellen zijn die afkomstig zouden kunnen zijn van een tumor elders. Een reactief – hyperplastisch beeld laat over het algemeen geen atypische cellen zien, hoewel bij sommige virusinfecties (bijv. Pfeiffer), veroorzaakt door het Epstein-Barr virus, wel atypische cellen kunnen voorkomen. Een maligne lymfoom kan ook gepaard gaan met atypische cellen en moet ook verder uitgesloten worden.

De lymfeklier wordt verwijderd en aangeboden voor pathologisch en immunologisch onderzoek. Een deel werd geanalyseerd met flowcytometrie. In de lymfeklier wordt een gemengde B en T cel populatie aangetroffen. Op basis van de flowcytometrie kan met alleen stellen dat er geen monoklonale B-cel populatie aanwezig is.

Bij histologisch onderzoek is te zien dat de lymfeklier-architectuur verstoord is. Follikels ontbreken, er is geen compartimentalisatie van B- en T- cel gebieden. De vergrotingen tonen veel eosinofiele granulocyten en grote cellen met gelobde kernen en prominente nucleoli. De Reed-Sternberg cel is diagnostisch om het klassiek Hodgkin lymfoom te bewijzen.

De Reed-Sternbergcel is een zeer grote cel met een sterk gelobde kern (deze lijkt soms uit twee afzonderlijke delen te bestaan) met in de kern een duidelijke grote staafvormige nucleolus, soms is rondom deze nucleolus een lege ruimte (halo) zichtbaar. De RS-cel heeft eosinofiel (roze) cytoplasma. De vormen die geen duidelijke gelobde kern hebben en waarbij andere criteria voor een RS-cel niet compleet zijn, worden wel Hodgkin cellen genoemd. Eosinofiele granulocyten zijn makkelijk herkenbaar aan hun twee-lobbige ('bril') kern en de helder rode cytoplasmatische korreling. Lymfocyten zijn klein met donkere kernen en slechts een randje cytoplasma.

Om diagnose klassiek Hodgkin lymfoom in dit geval te bevestigen doe je een immunohistochemische bepaling met de markes CD15 en CD30. De grote cellen in de lymfeklier blijken in het immunohistochemisch onderzoek aantoonbaar met zowel CD15 en CD30. De diagnose Hodgkin lymfoom wordt hiermee bevestigd. In lymfeklieren met een klassiek Hodgkin lymfoom is het aantal T-cellen toegenomen ten opzichte van het aantal B-cellen.

Alvorens te kunnen behandelen moet er gestageerd worden. Het stageringsonderzoek bij mevrouw omvatte behalve lichamelijk onderzoek (naar palpabele lymfklieren) ook een CT onderzoek. Hierbij werd gekeken naar vergrote lymfeklieren in het mediastinum en abdomen en werd gekeken of de milt vergroot was. Er werden geen afwijkingen gevonden. Ook een beenmergpunctie leverde geen aanwijzingen voor gedissemineerde ziekte. Hier is sprake van een stadium I Hodgkin lymfoom.

Beloop: Bij het stadium I Hodgkin lymfoom van dit type (nodulair scleroserend) wordt gekozen voor chemotherapeutische behandeling, meestal gecombineerd met radiotherapie.

Ook bij mevrouw werd deze behandeling toegepast. De ziekte werd hiermee in complete remissie gebracht en thans, meer dan tien jaar later, is er geen recidief opgetreden.

Casus 3

Jongen, 11 jaar. Sinds vier weken werd hij lusteloos en kon op school niet meer goed meekomen. Na twee weken klaagde hij ook over last van zijn keel waar hij een

opgevoeld gevoel had. Klachten zijn vrij snel ontstaan, in eerste instantie viel lusteloosheid op. Geen koorts, wel verminderde eetlust. Broer en zus beide gezond.

Differentiaal diagnose: griep zou beetje te lang duren. Angina en tonsillitis lijken niet heel waarschijnlijk omdat daar pijn bij hoort, ook het enkelzijdige karakter past hier niet zo goed bij, maar dit mag nog niet uitgesloten worden. Voor een maligniteit is op grond van deze gegevens nog niet veel steun.

Omdat er nog onvoldoende gegevens zijn om tot een goede DD te komen, is de eerste stap het uitdiepen van de anamnese en het verrichten van lichamelijk onderzoek.

Anamnese: Klachten vrij snel ontstaan, allereerst viel op dat hij meer sliep en minder energie had. Ook op school vermoeid, geen zin meer in voetballen terwijl hij sportief is. Geen pijn, eetlust is iets verminderd.

Lichamelijk onderzoek: bleke, normaal gevoede, maar wat apatisch reagerende jongen. Duidelijke zwelling achter in de mond ter plaatse van de tonsil aan de linkerkant, maar zonder roodheid. Geen afwijkingen bij auscultatie hart en longen, buik is soepel, lever en milt niet palpabel. Geen koorts.

Huisarts verdenkt de jongen van tonsillitis, schrijft een antibiotica kuur voor. Zwelling neemt hierdoor nauwelijks af. Hij komt dus weer terug bij huisarts. Overige klachten zijn erger geworden, waardoor de jongen naar de KNO arts verwezen wordt.

KNO arts laat laboratorium onderzoek verrichten: lichte anemie, bezinking licht verhoogd, leukocyten normaal. Dit pleit tegen ontsteking en een peritonsillair abces. Er moet nu toch rekening gehouden worden met een (hematologische) maligniteit. De vergrote tonsil wordt verwijderd en opgestuurd voor pathologisch onderzoek en immunologisch onderzoek, met als vraagstelling ontsteking of non-Hodgkin lymfoom. Er is een dominante monoclonale B-cel populatie aanwezig met fenotype: lambda lichte ketens, CD19+, CD5-, CD10+, CD20+, met expressie van membraangebonden IgM.

Uitsluitend op grond van de nu voorhanden zijnde gegevens is er een aantal mogelijkheden. Het Burkitt lymfoom, het folliculair lymfoom en het pre-cursor B-cel lymfoom zijn CD19+, CD10+ en monoklonaal.

Onderscheid tussen het folliculair lymfoom enerzijds en het Burkitt lymfoom en een precursor B-cel lymblastair lymfoom anderzijds maak je met morfologisch onderzoek. De morfologie van het folliculair lymfoom is karakteristiek terwijl het Burkitt lymfoom en een precursor lymfoom wel op elkaar lijken maar niet op een folliculair lymfoom lijken.

Een normale tonsil heeft in grote lijnen dezelfde opbouw als een lymfeklier met compartimentalisatie van B- en T-cel gebieden. De B-cel gebieden zijn weer georganiseerd in follikels.

Het is duidelijk dat de architectuur van deze tonsil is verstoord waarbij de B- en T-cel gebieden niet meer herkend worden. Er is een diffuse populatie lymfatische cellen aanwezig. Opvallend zijn de ophelderingen tussen de kleine donkere lymfatische cellen. Deze ophelderingen blijken te berusten op de aanwezigheid van macrofagen die celdebris fagocyteren. De cellen worden in dit verband wel 'sterrenhemelmacrofagen' genoemd.

Op grond van de morfologie en het flowcytometrisch onderzoek betreft de differentiaaldiagnose

- 1) Burkitt lymfoom
 - 2) precursor B-lymfoblastair lymfoom / leukemie
- waarbij de voorkeur uitging naar een Burkitt lymfoom.

Je gebruikt immunohistochemie om tot een diagnose te komen. TdT is een enzym dat een rol speelt bij de immunoglobuline gen herschikking. Het gen komt dus ook tot expressie in onrijpe B-cellen en toont het precursor lymfoom aan. Burkitt lymfomen zijn post-follikelcentrum ('rijpe') lymfomen, waarbij de immunoglobuline genen al herschikt zijn, er is geen expressie van TdT gen meer aanwezig.

Het lymfoom van de patiënt blijkt TdT negatief en er lijkt dus sprake te zijn van een Burkitt lymfoom. Er werd echter ook nog moleculair onderzoek verricht. Om de aanwezigheid van een t(8;14) translocatie aan te tonen werd 'fluorescent in-situ hybridization' (FISH) toegepast met een marker op chromosoom 14 en een marker op chromosoom 8. De marker op chromosoom 14 werd aan een groen fluorescerend fluorochroom gekoppeld, de marker op chromosoom 8 werd aan een rood fluorescerend fluorochroom gekoppeld.

Indien de translocatie tussen de chromosomen 8 en 14 aanwezig is, zullen de markers van de afzonderlijke chromosomen vrijwel naast elkaar liggen. De combinatie van het groene en het rode signaal veroorzaakt een geel-oranje signaal.

Het staat nu vast dat er sprake is van een Burkitt lymfoom. Dit is een agressief lymfoom dat een zeer hoge delingsactiviteit en met een acuut beloop indien niet behandeld. Er werd direct begonnen met chemotherapie waarbij de ziekte in remissie werd gebracht.

ZO4: Tumorimmunologie

Inleiding

Het immuunsysteem speelt een belangrijke rol bij de bescherming van het lichaam tegen pathogenen en het ontstaan van kanker. Tumorcellen kunnen antigenen tot expressie brengen welke door de cellen van het immuunsysteem herkend kunnen worden. Het feit dat tumoren ontstaan geeft aan dat:

1. De tumorcellen onvoldoende immunogeen zijn
2. Het immuunsysteem niet voldoende functioneert
3. De tumorcellen ontsnapingsmechanismen tot hun beschikking hebben die herkenning of eliminatie door cellen van het immuunsysteem voorkomt.

Effectorcellen die zorgen voor antitumor immuunresponse zijn:

- Cytotoxische T-cellen (CTL): antigeenspecifieke lysis van virusgeïnfekteerde cellen en tumorcellen. Deze cytotoxische activiteit is MHC gerestricteerd. MHC restrictie betekent dat CTLs tumorcellen alleen doden als de tumorcellen MHC klasse I antigenen tot expressie brengen.
- Natural killer cellen (NK-cellen): niet-specifiek lysis van virusgeïnfekteerde cellen en tumorcellen.
- Macrofagen: lysis van tumorcellen en secretie van tumor necrose factor (TNF) en zuurstofradicalen.

Hoe herkent een T-cel zijn specifieke antigeen?

Elke T-cel brengt een antigeenspecifieke T-cel receptor (TCR) op het celmembraan tot expressie. Deze receptor herkent het peptide fragment gebonden aan een MHC molecuul van een eiwitantigeen in een doelwitcel. Zo herkent de CD8+ T- cel een peptide fragment van een eiwit (antigeen) dat in de doelwitcel tot expressie wordt gebracht.

MHC restrictie: T-cellen herkennen peptide fragmenten in de context van membraan gebonden MHC moleculen. Zonder deze MHC moleculen zouden ze T-cellen hun antigeen niet kunnen herkennen. Dit proces is persoonsgebonden, dus een T-cel in een ander lichaam zal zijn antigeen niet herkennen. De MHC moleculen zijn namelijk

per persoon uniek.

T-cellen kunnen dus uitsluitend membraangebonden antigenen (peptide fragmenten) herkennen in de context van MHC moleculen (MHC restrictie). B-cellen en immunoglobulines herkennen antigenen in oplossing of membraangebonden. Hierbij is geen sprake van een associatie met MHC moleculen.

Antigeen presenterende cellen (APC's)

Dit is een heterogene populatie van leukocyten. Zij zorgen voor de initiële activatie van T-cellen. APC's kunnen exogene antigenen opnemen, deze bewerken en peptide fragmenten hiervan presenteren in de context van MHC moleculen op hun celmembraan. Zonder deze APC's zouden de T-cellen de antigenen niet kunnen herkennen. APC's hebben een sterke immunostimulatoire capaciteit door hoge expressie van MHC en costimulatoire factoren op hun membraan.

Immunesurveillance is het continue screenen door immuuncellen van alle cellen in het lichaam op expressie van lichaamsvreemde antigenen, om deze lichaamsvreemde antigenen direct te kunnen elimineren.

Immunogene tumoren hebben het vermogen om een antitumor immuunresponse op te wekken. Zwak of niet immunogene tumoren hebben dit vermogen niet. Hierdoor kan het normale immuunsysteem deze tumoren niet herkennen.

Patiënten met een verzwakte afweer hebben geen goede immunesurveillance. Hierdoor kunnen zij immunogene tumoren niet herkennen en dus niet elimineren. Zij hebben daarom een verhoogd risico op het ontstaan van immunogene tumoren. Voorbeelden van tumoren die hierdoor ontstaan zijn: Epstein-Barr-Virus geassocieerde lymfomen na beenmergtransplantatie en Kaposi sarcomen bij HIV-patiënten. Dit verhoogde risico geldt niet voor niet-immunogene tumoren omdat deze tumoren ook in patiënten met een normaal afweersysteem niet herkend worden door het immuunsysteem.

Verschillende typen tumorantigenen

- **Tumor specifieke antigenen**
 - o Deze antigenen worden wel door tumorcellen tot expressie gebracht, maar niet door normale lichaamscellen, bijv. cancer testis antigenen of idiotype antistoffen in B-cel tumoren. Hierdoor is het immuunsysteem niet immunologisch tolerant voor deze antigenen, en treedt er een immuunrespons op.
- **Weefsel- en differentiatiespecifieke antigenen**
 - o Komen tot expressie in tumorcellen en normale cellen van hetzelfde weefsel of differentiatiestadium, bijv. tyrosinase in melanoomcellen en normale melanocyten.
- **Gemuteerde oncoproteïnen / fusie eiwitten / overgeëxprimeerde antigenen**
 - o Tumoren kunnen afwijkende antigenen expresseren die ontstaan door mutaties in oncoproteïnen of tumor suppressoreiwitten, of door chromosoom translocaties. Deze tumorantigenen wijken in geringe mate af van antigenen die ook in normale cellen tot expressie worden gebracht. Daarnaast zijn er antigenen die in tumorcellen een hogere expressie hebben dan in normale cellen (bijvoorbeeld door genamplificatie) maar die verder niet afwijkend zijn. Kortom: afwijkende antigenen (door translocatie of mutatie) of hogere expressie van normale antigenen (door genamplificatie).

- **Virale antigenen**

- Antigenen afkomstig van oncogene virussen, worden door getransformeerde tumorcellen tot expressie gebracht. Wel immuunrespons.

Eiwitten met mutaties, overgeëxprimeerde normale eiwitten en fusie-eiwitten zijn over het algemeen zwak immunogeen omdat ze of niet tumorspecifiek zijn of de verschillen met de normale eiwitten te klein zijn om de bestaande immunologische tolerantie tegen deze antigenen te doorbreken.

Virale tumorantigenen zijn over het algemeen sterk immunogeen omdat ze in tumorcellen vaak een hoge expressie hebben terwijl ze niet tot expressie worden gebracht in normale cellen. Er is dus geen immunologische tolerantie tegen deze antigenen aanwezig die doorbroken moet worden om een antitumor immuunresponse op te wekken.

Ontsnappen aan de immunologische surveillance

Hoewel een verzwakt immuunsysteem het risico op het ontstaan van immunogene tumoren verhoogt, ontstaan de meeste tumoren in mensen met een normaal functionerend afweersysteem. Dit betekent dat de meeste tumoren onvoldoende immunogeen zijn (niet in staat zijn een immuunrespons op te wekken) of over mechanismen beschikken om aan het immuunsysteem te ontsnappen.

Immunogene tumoren kunnen aan het immuunsysteem ontsnappen door:

- Uitschakelen HLA expressie (MHC moleculen);
- Uitschakelen van de expressie van het immunogene peptide (antigenen);
- Productie van immunosuppressieve factoren door tumoren (IL-10, TGF- β);
- Expressie van FAS-ligand: induceert apoptose in T-cellen die interactie met de tumorcellen aangaan.

Immunotherapie kan worden onderverdeeld in twee hoofdgroepen:

- **Actieve immunotherapie:** in het lichaam een antitumor immuunresponse op wekken, bijvoorbeeld via vaccinaties. Dit is niet zinvol bij immuundeficiënte patiënten, want hun immuunsysteem werkt niet goed.
- **Passieve immunotherapie:** geïnfundeerde cellen of antistoffen inbrengen, die zelf een directe antitumor werking hebben, bijvoorbeeld interferon, IL-2 en monoklonale antistoffen.

Omdat immuundeficiënte patiënten geen of een sterk verzwakt immuunsysteem hebben is het opwekken van een immuunrespons in de patiënt door middel van actieve immunotherapie niet zinvol. Passieve immunotherapie is een vorm van immunotherapie waarbij immuuncellen of antistoffen worden toegediend die zelf een direct antitumor effect hebben. Door de directe werking van de ingespoten cellen of antistoffen kan deze vorm van immunotherapie wel een geschikte optie zijn voor immuundeficiënte patiënten.

ZO5: Analyse halsklier

Verskillende aandoeningen kunnen lymfklierzwellingen veroorzaken, variërend van vrij onschuldige aandoeningen tot maligne ziekten. Je bent huisarts. Je ziet de volgende patiënt:

Vrouw, 62 jaar, opgezette lymfklier van 3 cm x 2 cm rechts midden in de hals.

Grote groepen aandoeningen die lymfklierzwellings kunnen veroorzaken:

1. Benigne aandoeningen
 - a. Infecties
 - i. Viraal: bijvoorbeeld mononucleosis infectiosa EBV, cytomegalovirus, HIV
 - ii. Bacterieel: bijvoorbeeld streptococci, staphylococci, tuberculose
 - iii. Parasitair: bijvoorbeeld toxoplasmose, lues
 - b. Niet-infectieus
 - i. Sarcoidose
 - ii. Auto-immuunziekten: bijvoorbeeld reumatoïde artritis of systemische lupus erythematoses
 - iii. Geneesmiddelen: bijvoorbeeld hydantoïne derivaten
2. Maligne aandoeningen
 - a. Hematologische aandoeningen
 - i. Non-Hodgkin lymfoom
 - ii. Hodgkin lymfoom
 - iii. Chronisch lymfatische leukemie
 - iv. Acute lymfatische leukemie
 - b. Metastasen solide tumor
 - i. Mond-keelholte, oesofagus, maagdarmkanaal
 - ii. Schildklier
 - iii. Larynx
 - iv. Pancreas, galblaas
 - v. Huid
 - vi. Prostaat, testis, ovaria,
 - vii. Longen

Anamnese

Je vraag specifiek of lymfklier pijnlijk, rood is, of het acuut is en hoe het beloop is, of er klachten zijn in KNO gebied, of mevrouw recent ziek is geweest met koorts of er wondjes zijn of dat er sprake is van een recent trauma, of mevrouw contact heeft met huisdieren, naar medicijngebruik, elders opgezette lymfeklieren, onverklaarde koorts, nachtzweeten of gewichtsverlies, voorgeschiedenis van maligne ziekte en reizen naar de tropen.

Mevrouw heeft zwelling 6 maanden geleden voor het eerst bemerkt, de zwelling is langzaam in grootte toegenomen en is niet pijnlijk. Ze heeft geen koortsende ziekten doorgemaakt. Ze heeft wel sinds 1 maand last van nachtzweeten en is 7 kg afgevallen. Het gewicht is nu 52 kg. Ze gebruikt geen medicijnen. Medische voorgeschiedenis is blanco. Rookt sinds haar zestiende 25 sigaretten per dag en gebruikt gemiddeld 2 eenheden alcohol per dag. Dit wijst meer in de richting van een maligne oorzaak dan benigne oorzaak.

Lichamelijk onderzoek

Je moet hierbij aandacht besteden aan pijnlijkheid, warmte roodheid, lokalisatie, grootte, consistentie en of de klier los ligt of vastzit aan de omgeving. Ook moet je andere lymfklierstations bekijken en de lever en de milt op vergroting controleren.

Palpatie van de lymfklierzwellings kan bijdragen aan het stellen van diagnoses.

Resultaten passend bij metastase van een solide tumor: niet-pijnlijk, harde consistentie, soms moeilijk afgrensbaar, vergroeid met omgeving.

Resultaten passend bij (Non)-Hodgkin lymfoom: Niet-pijnlijk, rubberachtige

consistentie, scherp afgrensbaar, losliggend.

Resultaten passend bij ontstoken lymfklier: pijnlijk, warm, rood, weke consistentie, moeilijk afgrensbaar.

Mevrouw maakt geen zieke indruk. Er worden twee vergrote lymfklieren gevonden: één rechts midden in de hals van 3 cm x 2 cm, en één in de rechter oksel van 2 cm x 2 cm. Ze zijn niet pijnlijk, warm of rood, liggen los van de omgeving en voelen rubberachtig aan. KNO gebied is niet afwijkend. Lever en milt zijn niet palpabel.

Boven aan de differentiaal diagnose moet nu een maligniteit staan. De rubberachtige consistentie en aanwezigheid van B-symptomen maken verdenking op hematologische maligniteit groter.

De snelste manier om tot een diagnose te komen is de chirurg te vragen een lymfklier te verwijderen. Aangezien de verdenking op een hematologische maligniteit groot is, dient histologisch onderzoek plaats te vinden. Een cytologische punctie kan hoogstens de verdenking doen rijzen op een hematologische maligniteit. Indien de cytologie negatief is, dient de lymfklier toch histologisch onderzocht te worden, omdat de cytologische punctie bij verdenking op een hematologische maligniteit fout-negatief kan zijn. Indien de cytologie positief is, dient de lymfklier eveneens histologisch onderzocht te worden om tot een goede classificatie van het non-Hodgkin of Hodgkin lymfoom te komen.

Histologie

De lymfklier heeft een volledig verstoorde architectuur en is diffuus geïnfiltreerd met grote blastaire cellen met prominente nucleoli. Bij immunohistochemie kleuren de blastaire cellen aan met de B-cel markers CD19, CD20 en CD22, ook met CD10 en bcl-6. Diagnose is volgens de patholoog diffuus grootcellig B-cel lymfoom. Dit is het meest voorkomende agressieve non-Hodgkin lymfoom bij volwassenen in de Westerse wereld.

Hematoloog

Mevrouw wordt verwezen naar hematoloog voor de behandeling. Deze is afhankelijk van de verspreiding van het lymfoom in het lichaam. Dit wordt vastgesteld middels stageringsonderzoek. Dit onderzoek bestaat uit een CT scan van hals, thorax en abdomen; beenmerg onderzoek (morfologie, immunofenotypering en biopt); consultatie door de KNO arts voor onderzoek van de Ring van Waldeyer (keel- en neusamandelen); Op indicatie verder onderzoek, zoals gastroscopie. Ook moet er een indruk verkregen worden over de prognose door bepaling van klinische prognostische factoren: serum LDH, WHO performance status, stadium III of IV (leeftijd, aantal extranodale lokalisaties). Indeling gaat via Ann Arbor classificatie. Zie ook ZO3. Deze stadiumbepaling is van belang voor de behandeling. Een diffuus grootcellig B-cel lymfoom dat zich in een lokaal stadium bevindt, wordt behandeld met een beperkt aantal (3) rituximab-CHOP kuren gevolgd door radiotherapie van het aangedane gebied. Een stadium II tot IV lymfoom krijgt een uitgebreidere behandeling met 6 tot 8 rituximab-CHOP kuren.