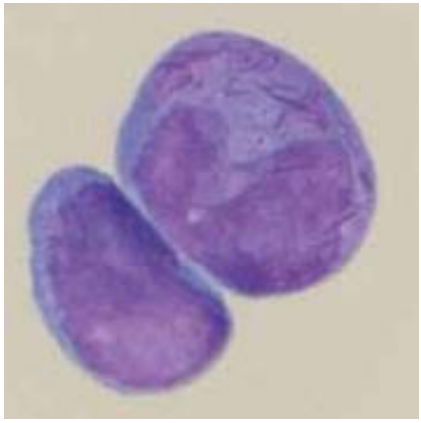
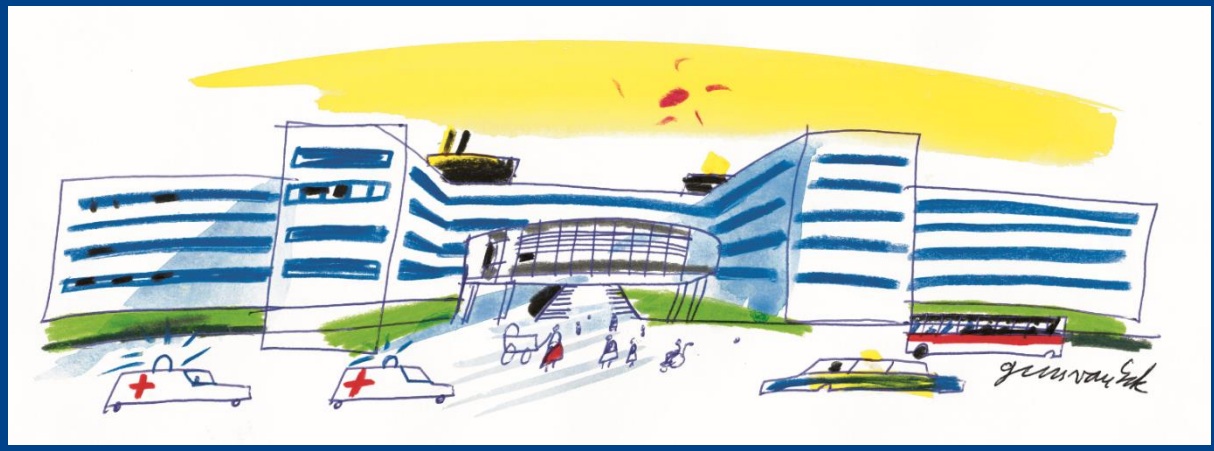
Maastricht UMC+



ACUTE PROMYELOCYTEN LEUKEMIE



Astrid Demandt

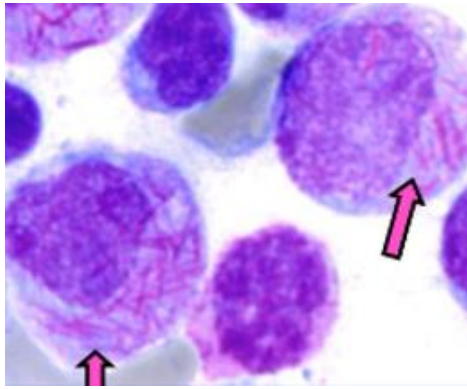
Internist-hematoloog MUMC+

Beenmerg QC

9 juni 2026

KERNPUNTEN VAN VANDAAG

- APL is een hematologische noodsituatie
- De grootste bedreiging is vroege bloeding door coagulopathie
- Morfologische herkenning kan levensreddend zijn
- Bij verdenking moet snel worden gehandeld
- Moderne behandeling leidt vaak tot genezing



WAT IS APL?

- Subtype van acute myeloïde leukemie (AML)
- Vroeger AML-M3 volgens FAB-classificatie
- Gekenmerkt door blokkade van differentiatie op promyelocytstadium

- Vrijwel altijd geassocieerd met:

t(15;17)(q24;q21) → ML-RARA fusiegen

EPIDEMIOLOGIE

- 5–15% van alle AML-gevallen
- Incidentie: ongeveer 0,1–0,3 per 100.000 inwoners
- Vaak jongere patiënten dan andere AML-subtypes
- Mediaan leeftijd ongeveer 40–50 jaar
- Geen sterke geslachtsvoorkeur

WAAROM IS APL ZO GEVAARLIJK?

- Niet zozeer door hoge leukocytenaantallen
- Vooral door ernstige stollingsstoornissen
- Hoge kans op:
  - intracraniële bloedingen
  - pulmonale bloedingen
  - diffuse bloedingen

Belangrijk

Veel vroege sterfte treedt op vóór start van behandeling

PRESENTERENDE KLACHTEN

- Moeheid
- Dyspneu
- Koorts
- Infecties
- Petechiën
- Ecchymosen
- Neusbloedingen
- Tandvleesbloedingen
- Menorragie

CASUS 1

- Pt 40 jaar
- Verwijzing vanuit Venlo vanwege verdenking acute leukemie
- A/ toenemend vermoeid sinds enkele weken, geen nachtzweten, na voetballen persisterende hematomen bemerkt
- LO/ niet acuut ziek, hematomen verspreid over de benen

CASUS 1

Hemoglobine	4.8
MCV	97
Trombocyten	31
Reticulocyten relatief	39
Reticulocyten absoluut	90
Leucocyten	0.5
Erytroblasten	7
Erytroblasten Absoluut	0.03

PT	12.4
INR	
aPTT	21
Fibrinogeen	1.4
D-Dimeren	>10000

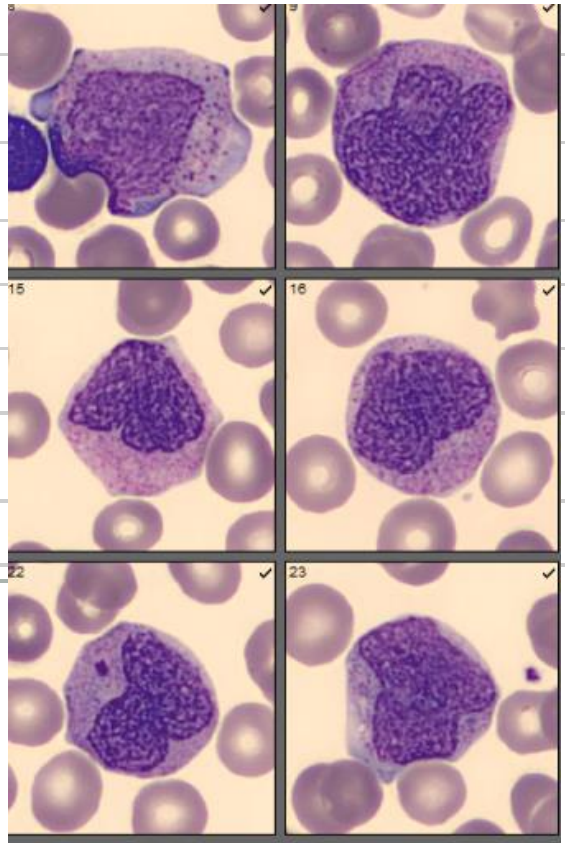
Wat vinden jullie van klachten in verhouding tot lab?
Wat verder beleid?

CASUS 2

- Pt 18 jaar
- Sinds 2 weken toenemend vermoeid
- Vorige week tandextractie, waarvoor nog augmentin. Kiesholte blijft nabloeden, vandaag door kaakchirurg stolsel verwijderd. Hierna ook zwelling van kaak rechts ontstaan.
- Heeft in Heerlen reeds 2x bloedtransfusie en 1x trombocytentransfusie

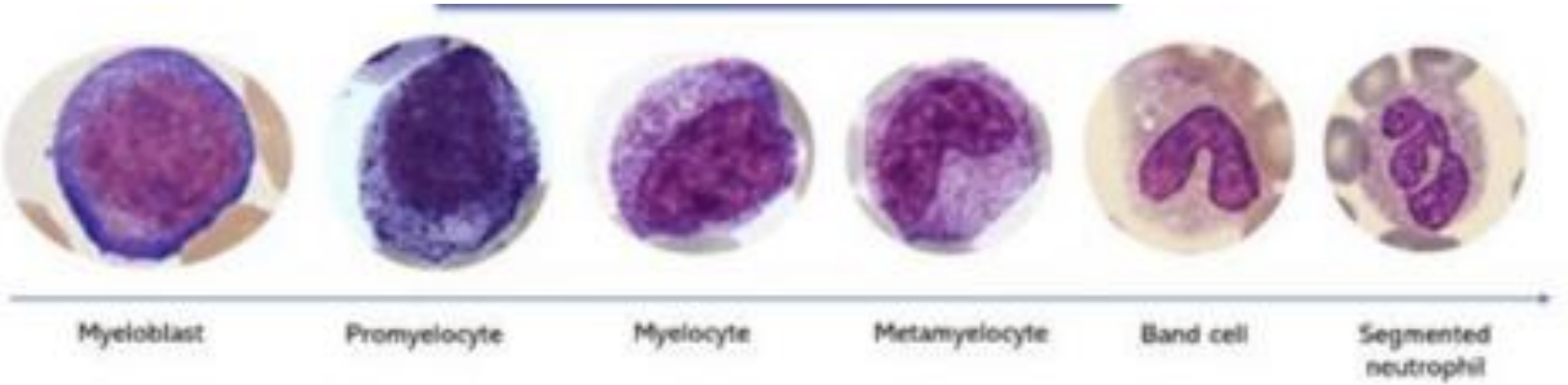
CASUS 2

Opmerkingen leukocyten differentiatie	Grotere cellen met verschilldende kernen in vormen van angle wings, ook aanwezigheid van Takken bossen.
Segmentkernige granulocyten	2 ⌄⌄
Lymfocyten manueel	14 ⌄
Monocyten	5
Eosinofiele granulocyten	0
Basofiele granulocyten	0
Promyelocyten	78 ⌃⌃
Staafkernige granulocyten	1



Maastricht UMC+

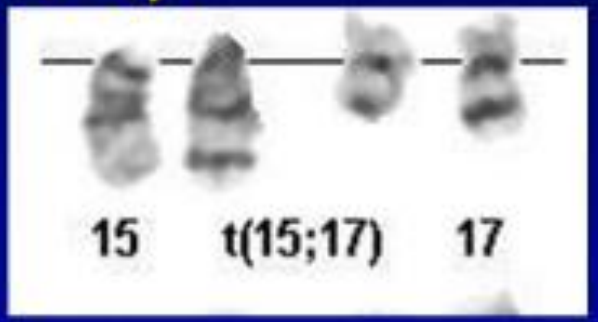
PATHOFYSIOLOGIE

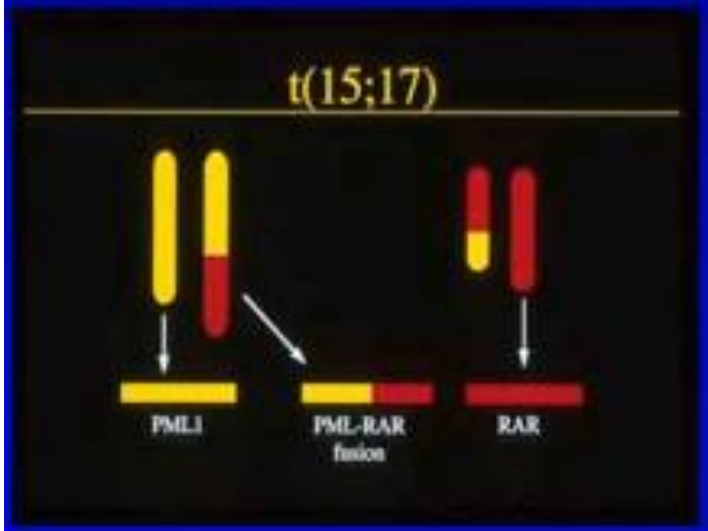


rijpingsstop

PML-RARα

AML met t(15;17)





Stukjes van chromosoom 15 en chromosoom 17 zijn uitgewisseld. Hierdoor ontstaat een nieuw product: PML samen met RAR-alpha.

Dit maakt de cellen zeer gevoelig voor een vitamine a derivaat

PML-RARα

Gevolgen:

- Onderdrukking van differentiatie
- Accumulatie van promyelocyten
- Vrijzetting procoagulante factoren

OORZAAK COAGULOPATHIE

APL-cellen produceren:

- Tissue factor
- Cancer procoagulant
- Fibrinolytische factoren

Gevolg:

- DIC-achtig beeld
- Hyperfibrinolyse
- Ernstige bloedingsneiging

Zowel diffuse intravasale stolling (DIS) als ook hyperfibrinolyse

Minder vaak trombose

LABORATORIUMDIAGNOSTIEK

Variabel:

- Anemie
- Trombocytopenie
- Leukopenie of leukocytose

Vaak:

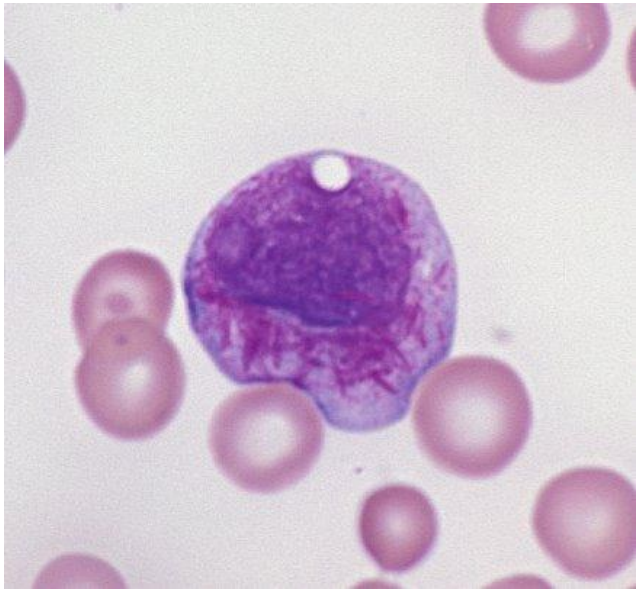
- Verhoogd LDH
- Verhoogde D-dimeren
- Laag fibrinogeen

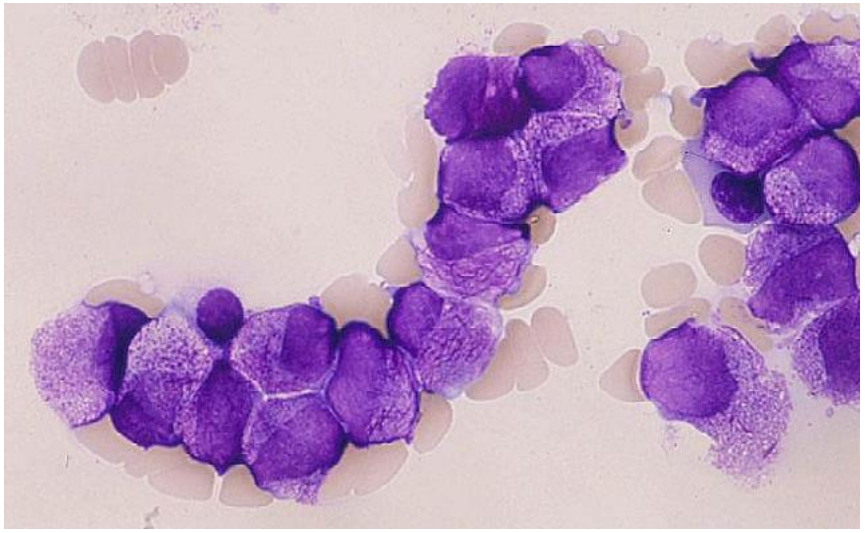
BLOEDUITSTRIJK

Typische kenmerken:

- Abnormale promyelocyten
- Sterk gegranuleerd cytoplasma
- Bilobaire kern mogelijk

Auerstaven

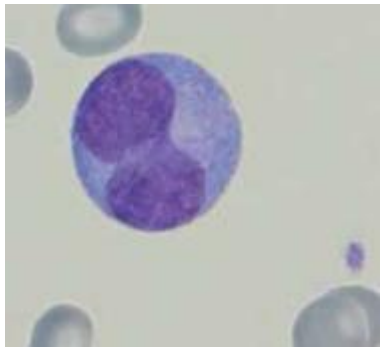


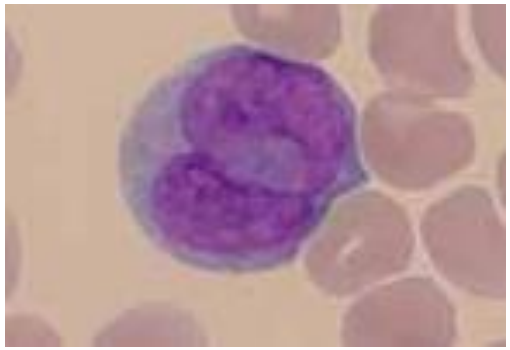


Vaak in bloed slechts enkele pathologische promyelocyten
Klassieke hypergranulaire variant

HYPOGRANULAIRE VARIANT

- Komt voor bij ongeveer 30%
- Lijken veel op promonocyten
- Slecht zichtbare granulatie, minder frequent takkenbossen
- **Bilobaire kernen**





- Bij presentatie vaak hyperleucocytose
- Kan lijken op monocytaire leukemie

BEENMERG

Kenmerken:

- Hypercellulair
- Overvloed promyelocyten
- Vaak >70% van de nucleaire cellen

FLOWCYTOMETRIE

Typisch patroon:

- CD33 sterk positief
- CD13 positief
- MPO positief
- HLA-DR negatief
- CD34 meestal negatief

APL-profiel:
CD34− / HLA-DR− is zeer suggestief

WAAROM IS SNELHEID ESSENTIEEL?

Bij verdenking APL:

- Hematoloog direct bellen
- Moleculaire diagnostiek met spoed
- Niet wachten op definitieve uitslag
- **Als verdenking dan meteen start ATRA**

HISTORISCHE ONTWIKKELING

Vroeger:

- Chemotherapie alleen
- Hoge mortaliteit

Nu:

- ATRA
- Arseentrioxide

Cure rates > 90%

WERKINGSMECHANISME ATRA

Tretinoïne

- Overwint differentiatieblok
- Promyelocyten rijpen uit
- Vermindert leukemische last

ARSEENTRIOXIDE

- Afbraak van PML-RARα fusie-eiwit
- Induceert apoptose
- Tegenwoordig standaard bij veel patiënten

DIFFERENTIATIESYNDROOM

Belangrijke complicatie:

- Koorts
- Gewichtstoename
- Dyspneu
- Longinfiltraten
- Pleuravocht

Ter preventie krijgen patiënten al prednison

Behandeling:

- Corticosteroïden
- Snelle herkenning

ONDERSTEUNENDE BEHANDELING

Essentieel:

- Trombocytentransfusies (T>30, Hb > 5,5, bij hoog risico T > 50)
- Fibrinogeensuppletie
- Intensieve monitoring van stolling
- Geen centrale lijn plaatsen

RISICOCLASSIFICATIE

APL wordt onderverdeeld in drie groepen:

- *Laag risico*: WBC ≤ 10×10^9/L en trombocyten > 40×10^9/L
- *Intermediair risico*: WBC ≤ 10×10^9/L en trombocyten ≤ 40×10^9/L
- *Hoog risico*: WBC > 10×10^9/L

De behandeling is afhankelijk van deze risico-indeling

BEHANDELING

Laag-intermediair risico:

- ATRA gecombineerd met ‘arsenic trioxide’ (ATO)
- ATO zorg voor apoptose
- 100% complete remissie
- Na 50mnd is 97% nog in remissie

Hoog-risico:

- ATRA met intensieve chemotherapie

1e LIJNS BEHANDELING

Consolidatiebehandeling

Na het behalen van een complete remissie en herstel van het bloedbeeld begint de consolidatiebehandeling.

Consolidatie schema (4 cycli: totaal 4 blokken ATO en 7 blokken ATRA; zie overzicht)

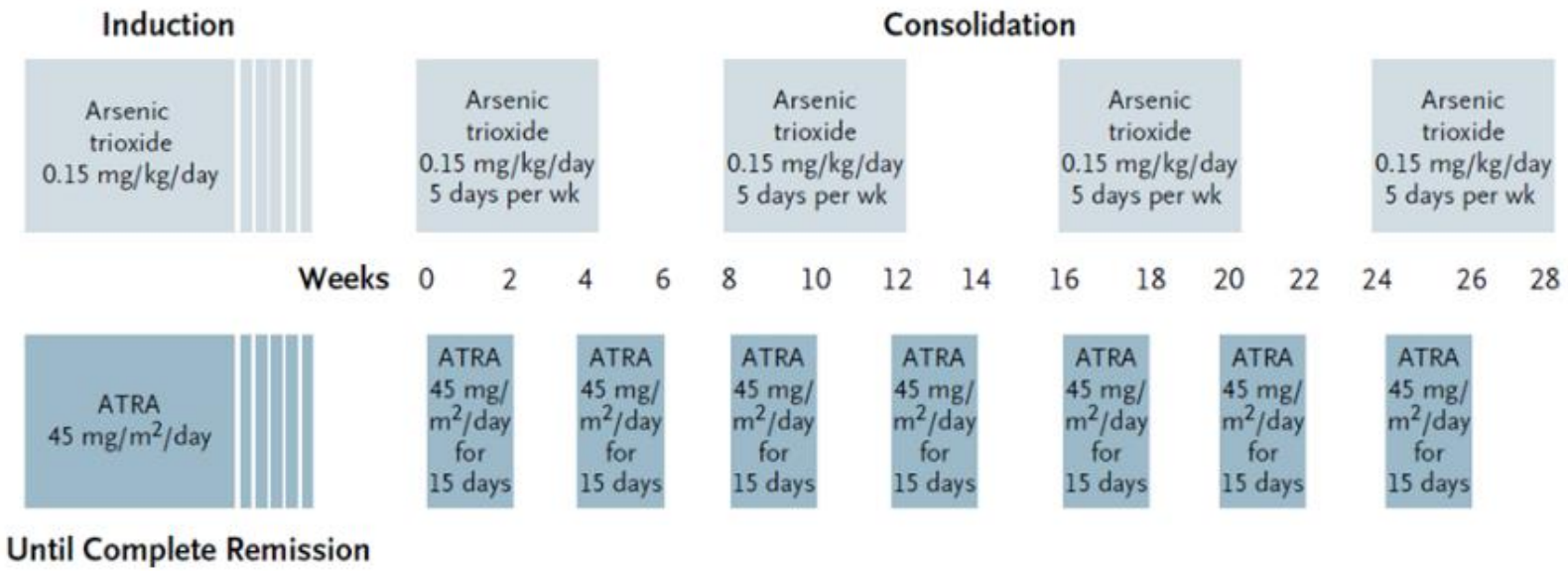
Middel	Dosering	Dagen
ATO (arseentrioxide)	0,15 mg/kg	Dag 1 t/m 5 Gedurende 4 weken Gevolgd door 4 weken rust
ATRA (all-transretinoïnezuur)	45 mg/m^2 verdeeld over 2 giften per dag*	Dag 1 t/m 14 Gedurende 2 weken Gevolgd door 2 weken rust

(laatste cyclus 1 blok ATRA ipv 2)

* indien < 25 jaar ATRA 25 mg/m^2 verdeeld over 2 giften i.p.v. 45 mg/m^2

LAAG-INTERMEDIAR RISICO

Overzicht Inductie en consolidaties schema voor laag/int risico APL:



Maastricht UMC+

HOOG RISICO APL

- Op dit moment nog intensieve chemo met ATRA
- Verwachting dat ook ATRA/ATO in toekomst omdat ook in deze groep betere resultaten

FOLLOW-UP

Complete remissie morfologisch:

- < 5% myeloblasten
- geen abnormale promyelocyten

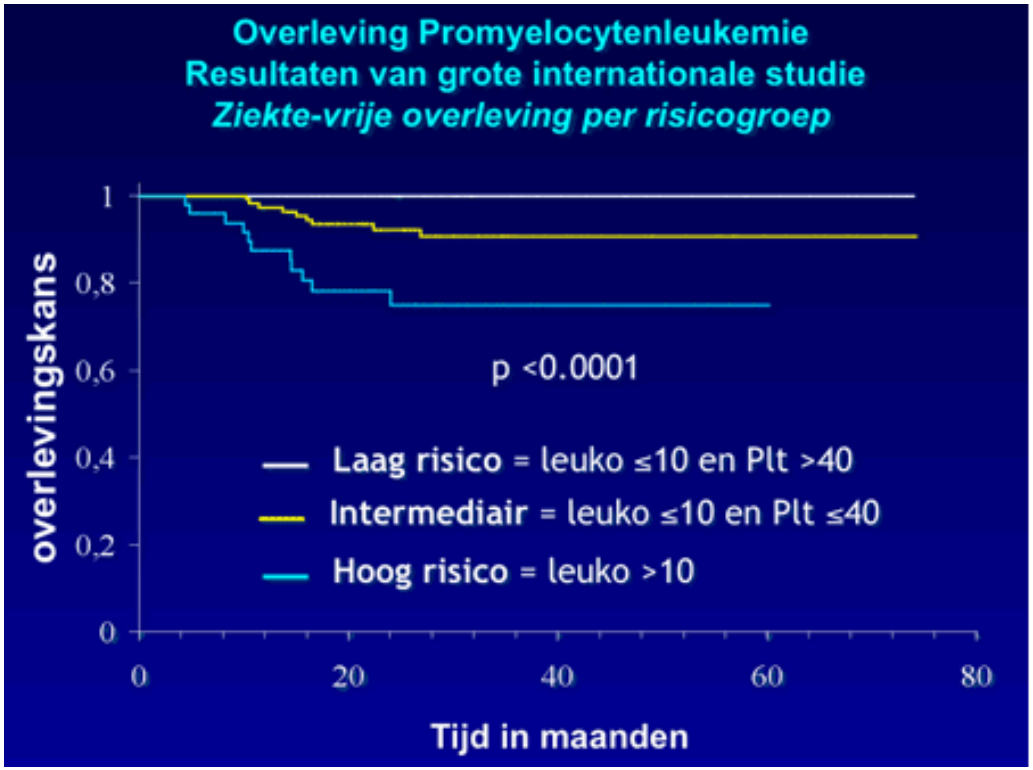
Moleculaire monitoring

- RT-PCR voor PML-RARA:
- Evaluatie van remissie
- Detectie van minimale restziekte (MRD)
- Vroege detectie van recidief

PROGNOSE

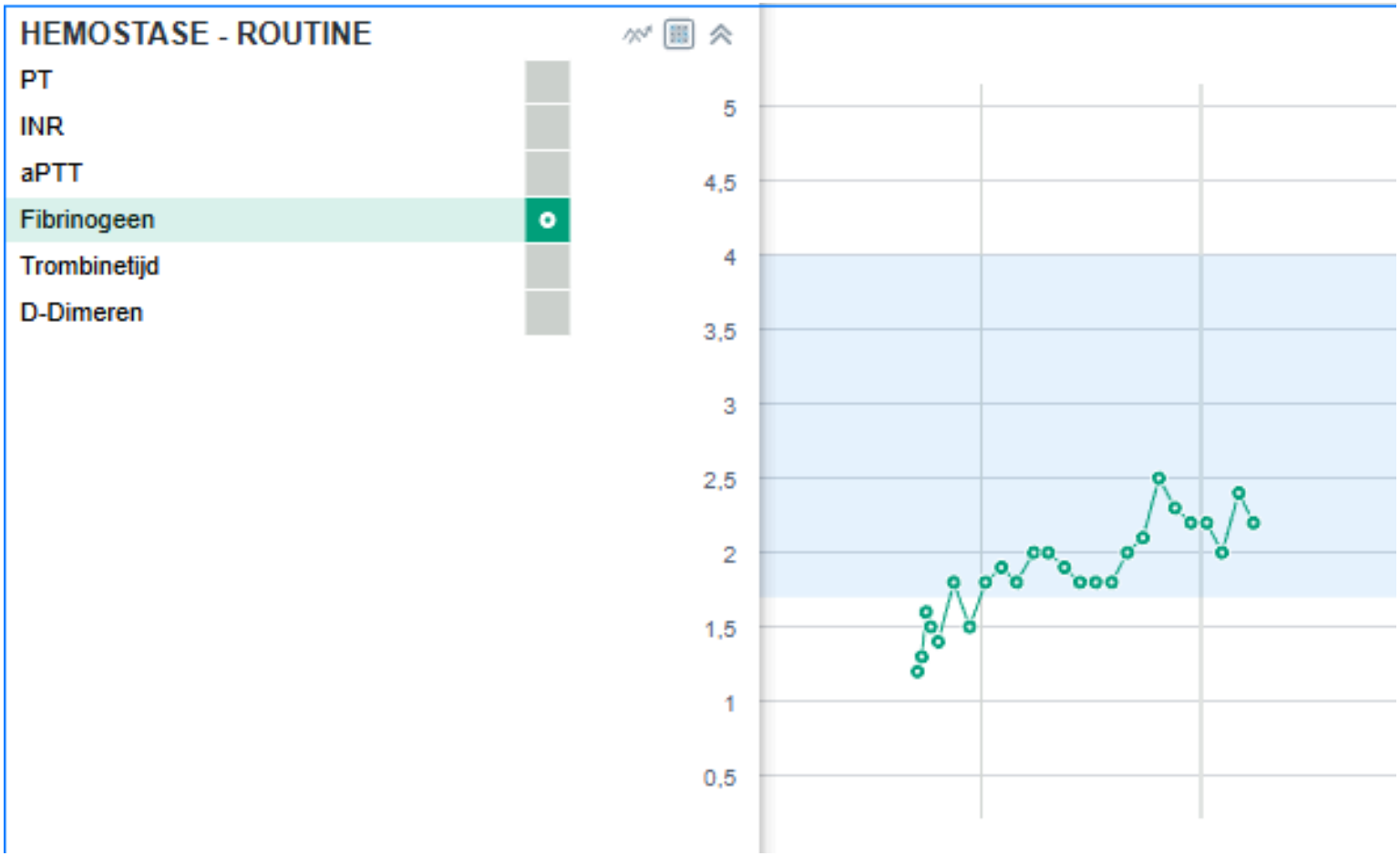
Tegenwoordig:

- Complete remissie >90%
- Lange termijn overleving >80–90%

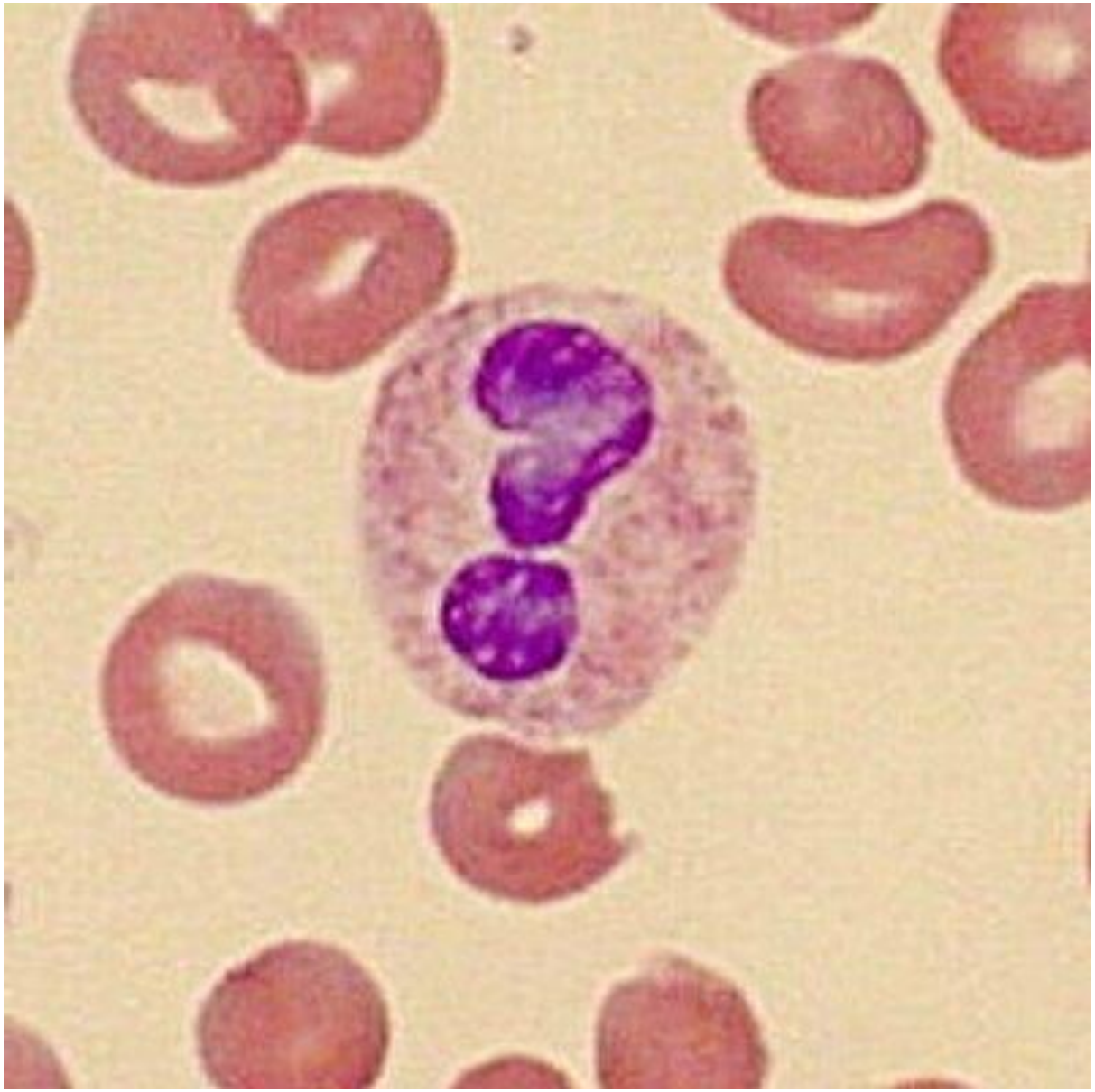


Maastricht UMC+

TERUG NAAR CASUS 2



Maastricht UMC+

SAMENVATTING

- APL is een **hematologische noodsituatie**
- Vroege sterfte komt vooral door bloedingen
- Herkenning op bloeduitstrijk kan levensreddend zijn
- **PML-RARA** bevestigt de diagnose
- **ATRA** moet bij sterke verdenking **direct worden gestart**
- Bij meerderheid genezing