

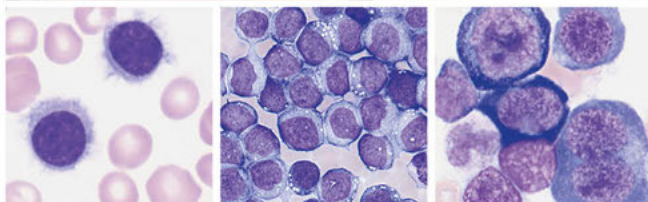
# Taschenatlas Hämatologie

Mikroskopische und klinische Diagnostik  
für die Praxis

Herausgegeben von  
**Torsten Haferlach**  
**Marianne Engels**  
**Heinz Diem**

 Online-Version in der eRef

7. Auflage







# Taschenatlas Hämatologie

Mikroskopische und klinische Diagnostik für die Praxis

Herausgegeben von

Torsten Haferlach, Marianne Engels, Heinz Diem

7. Auflage

309 Abbildungen

Georg Thieme Verlag  
Stuttgart • New York



# Impressum

## *Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter:

[www.thieme.de/service/feedback.html](http://www.thieme.de/service/feedback.html)

- 1. Auflage 1983
- 2. Auflage 1986
- 3. Auflage 1991
- 4. Auflage 1998
- 5. Auflage 2002
- 6. Auflage 2012
- 1. englische Auflage 1985
- 2. englische Auflage 2004
- 1. französische Auflage 1985
- 2. französische Auflage 2000
- 3. französische Auflage 2006
- 1. indonesische Auflage 1989
- 1. italienische Auflage 1984
- 1. japanische Auflage 1997
- 1. russische Auflage 2010
- 4. französische 2013
- 1. tschechische 2014

© 2019 Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstr. 14  
70469 Stuttgart  
Deutschland  
[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

Printed in Italy

Redaktion: Anne-Kathrin Janetzky, Dresden  
Umschlaggestaltung: Thieme Gruppe  
Umschlagfotos: Torsten Haferlach, München  
Satz: L42 AG, Berlin  
gesetzt aus: PTC APP  
Druck: LEGO S.p.A, VICENZA

DOI 10.1055/b-004-140662

ISBN 978-3-13-240829-6

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:  
eISBN (PDF) 978-3-13-240845-6  
eISBN (epub) 978-3-13-240846-3

**Wichtiger Hinweis:** Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen ®) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die abgebildeten Personen haben in keiner Weise etwas mit der Krankheit zu tun.

Wo datenschutzrechtlich erforderlich, wurden die Namen und weitere Daten von Personen redaktionell verändert (Tarnnamen). Dies ist grundsätzlich der Fall bei Patienten, ihren Angehörigen und Freunden, z. T. auch bei weiteren Personen, die z. B. in die Behandlung von Patienten eingebunden sind.

---

# Vorwort

Dieser Atlas erscheint nun in der 7. deutschsprachigen Auflage und wurde erneut komplett überarbeitet.

Zwei Dinge sind grundlegend neu: Das Kapitel zur Zytologie von Körperhöhlenergüssen, Liquor und Lymphknoten wurde von Frau Dr. Engels komplett überarbeitet, erweitert und weitestgehend neu geschrieben, um den aktuellen Stand darzustellen. Weiterhin wurde in allen Aspekten die neu erschienene WHO-Klassifikation (2017) berücksichtigt und ältere Nomenklaturen, zum Beispiel auch die FAB-Klassifikation, nicht weiter parallel mitgeführt.

Daraus ergibt sich eine Vielzahl von inhaltlichen und redaktionellen Veränderungen im Text und in den Tabellen. Bestand haben aber die Bilder, auf die wir Morphologen in jedem Moment und als Allererstes angewiesen sind.

Es bleibt nun schon in diesem Vorwort festzustellen, dass die gesamte Diagnostik im Umbruch ist: Sicher werden wir vom Phänotyp bis auf weiteres ausgehen, und das heißt vom Mikroskop und der Erfahrung derjenigen, die durch die Okulare schauen. Die neue WHO-Klassifikation von 2017 hat uns aber schon gezeigt, dass die Entwicklung vom Phänotyp zum Genotyp hin rasch voranschreitet. Dieses ist durch eine Vielzahl neuer Erkenntnisse der letzten Jahre möglich, führt zu neuen, molekulargenetisch definierten Entitäten und verlangt auch die Reevaluierung der morphologischen Kenntnisse. Das neue Wissen aus Zytogenetik und insbesondere Molekulargenetik führt nicht nur zu neueren bzw. adaptierten Entitäten. Es führt auch direkt hin zur Prognose, zu Therapieentscheidungen und der Therapiesteuerung inklusive der Verwendbarkeit von minimaler oder wie heute gesagt wird messbarer Resterkrankung (MRD).

Um die notwendigen Kenntnisse des Phänotyps weiter zu trainieren und zu verwenden, um alle vorhandenen und alle aufkommenden neuen, eher Genotyp-basierten diagnostischen Verfahren in der Hämatologie richtig und in Ihrer Abfolge, auch unter finanziellen Aspekten, sinnvoll einzusetzen, soll dieser Taschenatlas wieder die aktuellste Orientierungsmarke sein. Die Autoren sind sich sicher, dass von der Sachkenntnis der Mikroskopierenden bis auf weiteres die bestmögliche Diagnose, Prognose und Therapieentscheidung und -steuerung ausgehen wird. Hier werden die Weichen gestellt. Umso mehr freuen wir uns, dass wir jetzt den aktuellen Stand vorstellen können.

---

## Danksagung

Wir bedanken uns erneut bei unserem Spiritus Rector, Herrn Prof. Harald Thöml, dem weiterhin unsere aufrichtige Hochachtung und unser Respekt gebühren. Er hat dieses Buch gestaltet und geprägt, in seinem Sinne werden wir es fortschreiben und aktualisieren. Das Autorenteam der aktuellen Ausgabe bedankt sich auch bei der vorherigen Mitautorin Frau Prof. Bacher, die ausgeschieden ist. Weiterhin gilt unser großer Dank Frau Dr. rer. nat. Ines Schmidts (Münchener Leukämielabor) für redaktionelle Mitarbeit und Überarbeitung speziell aller Tabellen unter Berücksichtigung der neuen WHO-Klassifikation von 2017. Frau Lena Graw und allen Mitstreiterinnen und Mitstreitern des Thieme Verlages danken wir für die sehr konstruktive und kooperative Unterstützung im Rahmen der Erstellung dieser neuen, überarbeiteten Auflage.

München, Köln im Frühjahr 2019

Torsten Haferlach, Marianne Engels, Heinz Diem

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Physiologie und Pathophysiologie der Blutzellen – Methoden und Untersuchungstechniken</b> . . . . .	14
<b>1.1</b>	<b>Vorbemerkungen zur Physiologie und Pathophysiologie der Blutzellsysteme</b> . . . . .	14
1.1.1	Zellsysteme . . . . .	14
1.1.2	Zellfunktionen . . . . .	18
1.1.3	Prinzipien der Regulation und Dysregulation in den Blutzellreihen und ihre Bedeutung für die Diagnostik . . . . .	21
<b>1.2</b>	<b>Untersuchungstechniken und Normalwerte</b> . . . . .	23
1.2.1	Blutentnahme . . . . .	23
1.2.2	Blutbild („kleines“ und „großes“ Blutbild). . . . .	24
1.2.3	Retikulozytenbestimmung . . . . .	27
1.2.4	Quantitative Normalwerte und ihre Streuung für die Zellbestandteile des Blutes. . . . .	29
1.2.5	Blutausstrich und seine Auswertung (Differenzialblutbild) . . . . .	32
1.2.6	Knochenmarkpunktion. . . . .	34
1.2.7	Lymphknotenpunktion. . . . .	41
<b>1.3</b>	<b>Diagnostischer Stufenplan</b> . . . . .	41
<b>2</b>	<b>Normale Zellen des peripheren Blutes und der blutbildenden Organe</b> . . . . .	48
<b>2.1</b>	<b>Einzelne Zellelemente der Hämatopoese</b> . . . . .	48
2.1.1	Unreife rote Vorstufen: Proerythroblasten und basophile Erythroblasten . . . . .	48
2.1.2	Reife rote Vorstufen: polychromatische und orthochromatische Erythroblasten und Retikulozyten . . . . .	50
2.1.3	Unreife weiße Vorstufen: Myeloblasten und Promyelozyten . . . . .	52
2.1.4	Mittelreife weiße Vorstufen: Myelozyten und Metamyelozyten. . . . .	54
2.1.5	Reife neutrophile Zellen: stab- und segmentkernige neutrophile Granulozyten . . . . .	56
2.1.6	Abbauformen, spezielle Granulationen, Anhänge neutrophiler Granulozyten und Kernanomalien . . . . .	59
2.1.7	Eosinophile Granulozyten. . . . .	60
2.1.8	Basophile Granulozyten . . . . .	62
2.1.9	Monozyten. . . . .	64
2.1.10	Lymphozyten (und Plasmazellen). . . . .	66
2.1.11	Megakaryozyten und Thrombozyten . . . . .	69

<b>2.2</b>	<b>Zellzusammensetzung des Knochenmarks und Prinzipien der Auswertung</b> . . . . .	72
2.2.1	Durchsicht des Präparats und Einzelzellanalyse . . . . .	72
2.2.2	Kriterien der morphologischen Beurteilung der Knochenmarkausstriche . . . . .	73
2.2.3	Eisenfärbung der Erythropoese . . . . .	78
2.2.4	Zellen des Knochenmarkstromas . . . . .	78
<b>3</b>	<b>Störungen der weißen Zellreihen</b> . . . . .	84
<b>3.1</b>	<b>Überwiegen mononukleärer Zellen</b> . . . . .	84
3.1.1	Reaktive Lymphozytosen . . . . .	85
3.1.2	Lymphatische Systemerkrankungen . . . . .	90
3.1.3	„Pseudolymphozytosen“ bei Neutropenie und Agranulozytosen . . . . .	115
3.1.4	Monozytosen . . . . .	117
<b>3.2</b>	<b>Akute Leukämien</b> . . . . .	122
3.2.1	Blutbild bei akuten Leukämien . . . . .	122
3.2.2	Mikroskopische Detektion von leukämischen Zellen . . . . .	124
3.2.3	Weiterführende Diagnostik . . . . .	124
<b>3.3</b>	<b>Überwiegen polynukleärer (segmentierter) Zellen</b> . . . . .	153
3.3.1	Neutrophilie ohne Linksverschiebung . . . . .	153
3.3.2	Reaktive Linksverschiebung . . . . .	154
3.3.3	Myeloproliferative Neoplasien (MPN) . . . . .	156
3.3.4	Eosinophilenvermehrung . . . . .	174
3.3.5	Basophilenvermehrung . . . . .	177
<b>4</b>	<b>Störungen der Erythrozyten und Thrombozyten</b> . . . . .	182
<b>4.1</b>	<b>Einteilungsprinzip der Anämien nach dem Hb-Gehalt des einzelnen Erythrozyten</b> . . . . .	182
4.1.1	Einteilung der Anämien . . . . .	182
4.1.2	Bestimmung der Retikulozyten . . . . .	182
<b>4.2</b>	<b>Hypochrome (mikrozytäre) Anämien</b> . . . . .	182
4.2.1	Eisenmangelanämie . . . . .	186
4.2.2	Hypochrome „infektiös-toxische“ Anämie (sekundäre Anämie) . . . . .	189
4.2.3	Hypochrome sideroachrestische Anämien (z. T. auch normo- oder hyperchrom) . . . . .	191
4.2.4	Hypochrome (mikrozytäre) Anämien mit Hämolyse . . . . .	193

<b>4.3</b>	<b>Normochrome (normozytäre) Anämien</b>	195
4.3.1	Normochrome hämolytische Anämien	196
4.3.2	Hämolytische Anämien mit Erythrozytenanomalien.	199
4.3.3	Normochrome renale Anämie (z. T. auch hypo- und hyperchrom)	203
4.3.4	Knochenmarkaplasien	204
4.3.5	Knochenmarkkarzinosen und andere verdrängende Prozesse.	208
<b>4.4</b>	<b>Hyperchrome (makrozytäre) Anämien</b>	211
4.4.1	Veränderungen im peripheren Blut	211
4.4.2	Morphologie des Knochenmarks bei megaloblastärer Anämie	212
4.4.3	Differenzialdiagnosen.	214
<b>4.5</b>	<b>Erythrozyteneinschlüsse</b>	214
4.5.1	Basophile Tüpfelung.	214
4.5.2	Howell-Jolly-Körper	216
4.5.3	Heinz-Innenkörper.	216
4.5.4	Cabot-Ring	218
4.5.5	Diagnose von Malaria aus dem Blutbild	218
<b>4.6</b>	<b>Sekundäre Erythrozytosen (Polyglobulie)</b>	222
<b>4.7</b>	<b>Störungen der Thrombozyten</b>	223
4.7.1	Thrombozytopenie.	229
4.7.2	Reaktive Thrombozytosen	230
<b>5</b>	<b>Zytologie von Körperhöhlenergüssen, Liquor und Lymphknoten</b>	232
<b>5.1</b>	<b>Einführung</b>	232
5.1.1	Materialgewinnung und -aufarbeitung.	232
5.1.2	Färbeverfahren.	234
5.1.3	Immunzytochemie.	235
<b>5.2</b>	<b>Zytologie der Körperhöhlenergüsse: Pleuraerguss, Aszites, Perikarderguss</b>	236
5.2.1	Benigne Körperhöhlenergüsse	236
5.2.2	Maligne Körperhöhlenergüsse	238

<b>5.3</b>	<b>Liquorzytologie</b> .....	246
<b>5.4</b>	<b>Lymphknotenzytologie</b> .....	248
5.4.1	Benigne Veränderungen. ....	248
5.4.2	Maligne Lymphome. ....	250
5.4.3	Karzinometastasen und Metastasen anderer solider Tumore. ....	253
<b>5.5</b>	<b>Molekularpathologische Untersuchungen an zytologischen Präparaten</b> .....	259
<b>6</b>	<b>Weiterführende Literatur</b> .....	264
	<b>Sachverzeichnis</b> .....	265

---

## Anschriften

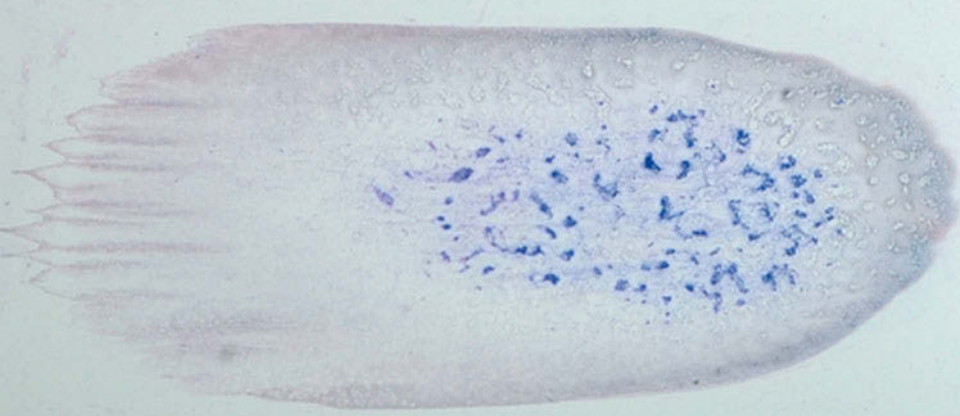
Prof. Dr. med. Dr. phil. Torsten **Haferlach**  
MLL Münchner Leukämielabor GmbH  
Max-Lebsche-Platz 31  
81377 München  
Deutschland

Dr. med. Marianne **Engels**  
Universitätsklinikum Köln  
Institut für Pathologie  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
Deutschland

Dr. med. Heinz **Diem**  
Würmtal-Labor  
Robert-Koch-Allee 7  
82131 Gauting  
Deutschland







## Kapitel 1

### Physiologie und Pathophysiologie der Blutzellen – Methoden und Untersuchungs- techniken

- |     |   |    |
|-----|---|----|
| 1.1 | Vorbemerkungen<br>zur Physiologie<br>und Pathophysio-<br>logie der Blutzell-<br>systeme | 14 |
| 1.2 | Untersuchungs-<br>techniken und<br>Normalwerte  | 23 |
| 1.3 | Diagnostischer<br>Stufenplan  | 41 |

# 1 Physiologie und Pathophysiologie der Blutzellen – Methoden und Untersuchungstechniken

## 1.1 Vorbemerkungen zur Physiologie und Pathophysiologie der Blutzellsysteme

Die quantitative und qualitative Diagnostik anhand der zellulären Bestandteile des peripheren Blutes ist von besonderer Bedeutung, da die Blutzellen leicht zugängliche Indikatoren für Störungen an ihren weniger leicht zugänglichen Bildungs- und/oder Abbauorganen sind. Somit kann man aus Störungen der erythrozytären, granulozytären und thrombozytären Reihe wesentliche Rückschlüsse auf die Funktion des Knochenmarks ziehen. Störungen der lymphatischen Zellen sind Indikatoren für Reaktionen oder Erkrankungen der lymphopoetischen Organe (z. B. Lymphknoten oder Milz).

### 1.1.1 Zellsysteme

#### Differenzierung in verschiedene Zellreihen

Die Zellen des peripheren Blutes stammen von hämatopoetischen Stammzellen ab, welche unter Einfluss lokaler und humoraler Faktoren eine Differenzierung in verschiedene Richtungen erfahren können und daher als pluripotent bezeichnet werden (► Abb. 1.1). Unterhalb dieser Ebene wird für Granulopoese, Erythropoese und Megakaryopoese eine myeloide Stammzelle (mit beschränkterem Differenzierungspotenzial) postuliert. Während die Erythrozyten- und Thrombozytenbildung weitgehend unabhängig unterhalb der Stammzelebene verlaufen, sind Monozytopoese und Granulopoese „verwandt“. Von der Myelopoese unabhängig ist die Lymphozytopoese. Für B- und T-Lymphozyten wird ebenfalls eine gemeinsame Stammzelle angenommen.

Basierend auf den Anfängen der hämatologischen Diagnostik, als ungefärbte Blutaussstriche mikroskopiert wurden, werden die granulozytären, monozytären und lymphatischen Zellen unter dem Begriff Leukozyten (= weiße Blutkörperchen) zusammengefasst und von den Erythrozyten (= rote Blutkörperchen) abgegrenzt.

## Aufbau der hämatopoetischen Zellen

Allen Zellen gemeinsam ist der Aufbau aus einem Zellkern (u.U. mit sichtbarem Kernkörperchen = Nukleolus) und umgebendem Zytoplasma, das Granulationen und Vakuolen enthalten kann. Trotz ihrer gemeinsamen Herkunft zeigt das Kernchromatin der verschiedenen Zellreihen und Reifungsphasen schon mit dem normalen Mikroskop erkennbare charakteristische Unterschiede (► Abb. 1.2):

- **Kernaufbau der unreifen Zellen der Granulopoese:** Unreife Zellen der granulozytären Reihe (Myeloblasten und Promyelozyten) zeigen einen zarten netzartigen („retikulären“) Kernaufbau, dessen Feinstrukturierung sich bei sorgfältigem Mikroskopieren (Feinjustierung der Ebenen mit der Mikrometerschraube des Mikroskops) wie feiner oder gröberer Gries darstellt. Bei fortschreitender Kernreifung dieser Reihe (Myelozyten, Metamyelozyten, Stabkernige) verdichtet sich das Chromatin und erhält somit ein fleckig-streifiges Muster.
- **Kernaufbau lymphatischer Zellen:** Dagegen sind die lymphatischen Zellen durch einen scholligen Kernaufbau gekennzeichnet; homogene dichte Chromatinplatten wechseln mit helleren Abbrüchen und Klüften ab. Jede dieser Zellreihen hat teilungsfähige („blastäre“) Vorstufen und teilungsunfähige mittelreife bis reife Formen, bei denen morphologische Unterschiede Ausdruck fließender „Reifungsprozesse“ von Zellkern und Zytoplasma sind.

## Verteilung der Leukozyten

Die teilungsfähigen Vorstufen sind i.d.R. in den Blutbildungsorganen (Knochenmark und Lymphknoten) sesshaft. Da jedoch keine dichte Blut-Knochenmark-Schranke existiert, kann prinzipiell jede Zellform unter bestimmten Umständen im Blut angetroffen werden. Wenn man nach Konvention die Zellreihen von links nach rechts ordnet, ergibt sich bei Ausschwemmungen unreiferer Zellelemente eine „Linksverschiebung“. Die Mehrzahl der Leukozyten befindet sich außerhalb der Zirkulation in „marginalen“, d. h. wandständigen Speichern des Gefäßsystems oder in extravasalen Räumen, von wo aus sie im Bedarfsfall rasch in die Blutzirkulation eingeschleust werden kann. Daher sind Veränderungen der peripheren Blutparameter auch ohne oder vor einer Veränderung der Produktionsrate möglich.

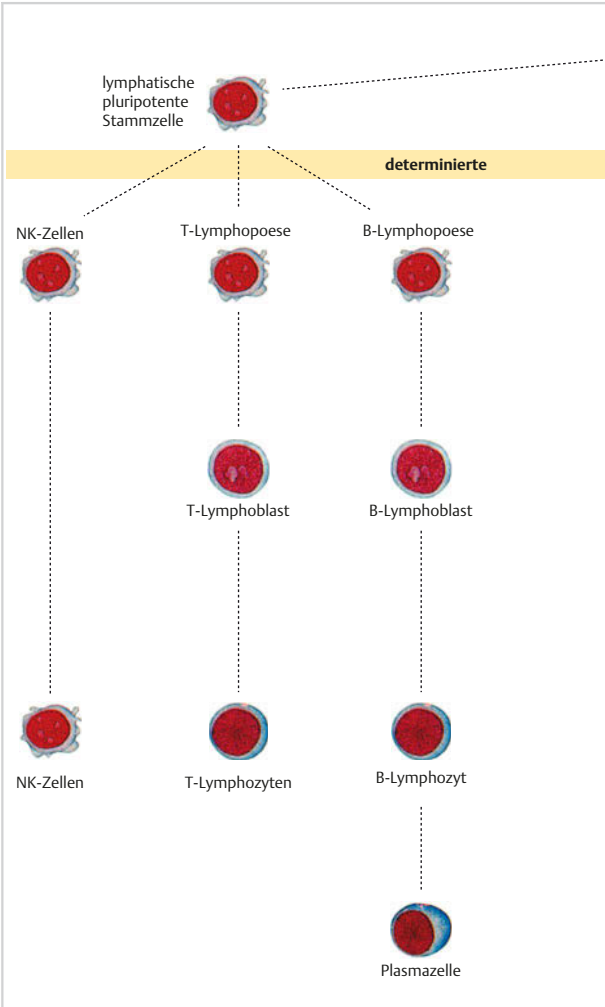
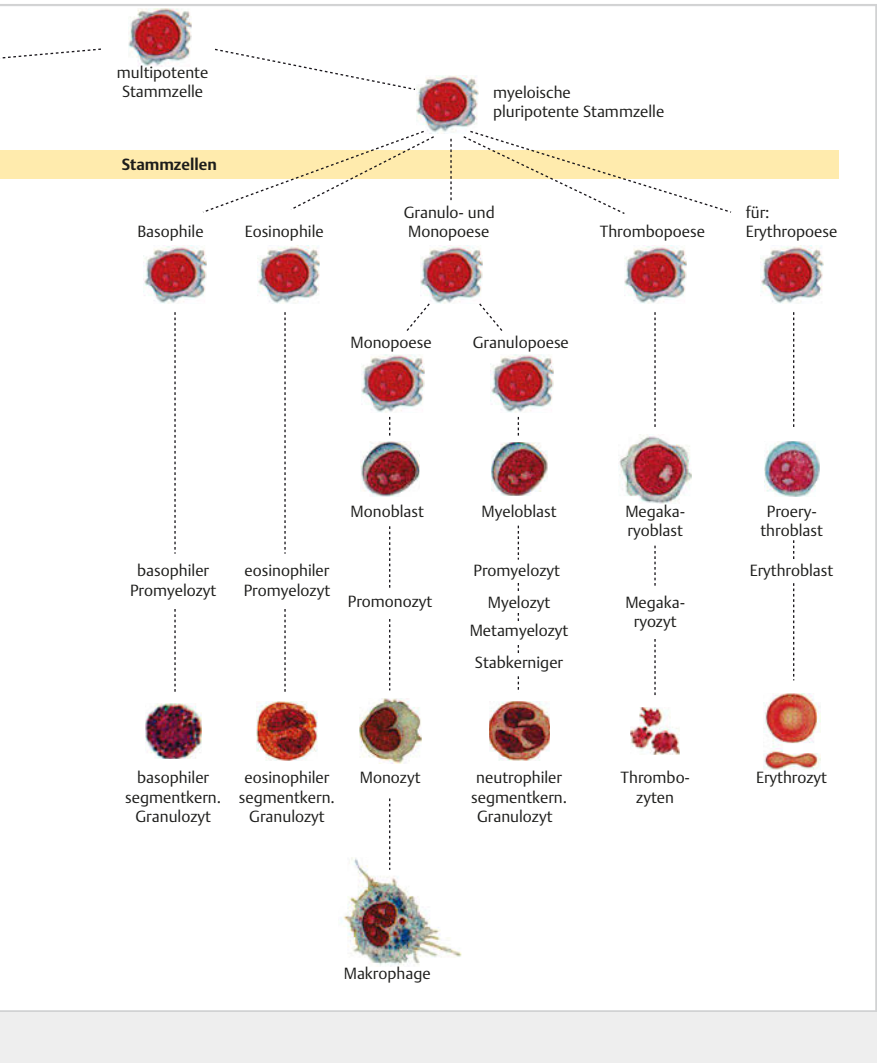
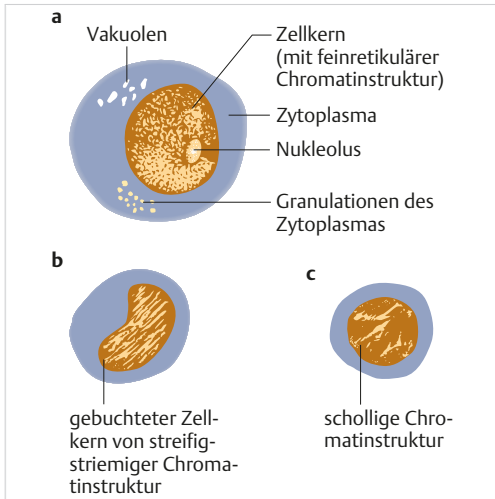


Abb. 1.1 Blutbildende Zellen – Abstammungsreihe (Modell).





**Abb. 1.2 Prinzipien des Zell-  
aufbaus und Beispiele unter-  
schiedlicher Kernchromatin-  
struktur.**

- a** Zelle vom Typ eines Myeloblasten.
- b** Zelle vom Typ eines Myelozyten.
- c** Zelle vom Typ eines Lymphozyten.

### 1.1.2 Zellfunktionen

► Tab. 1.1 stellt die Zellen des normalen peripheren Blutbildes Erwachsener und ihre Funktion vor.

#### Neutrophile segmentkernige Granulozyten

Sie sind für die Abwehr bakterieller Prozesse notwendig. Dabei werden die Bakterien vorwiegend außerhalb des Gefäßsystems im Gewebe phagozytiert und lysiert. Dies bezeichnet man als unspezifische zelluläre Abwehr. Das periphere Blut dient dem Transport der Granulozyten an ihren Funktionsort.

#### Eosinophile Granulozyten

Sie haben eine direkte zytotoxische Wirkung auf Parasiten. Darüber hinaus wirken sie bei anaphylaktischen und autoimmunem Reaktionen inhibitorisch. Man nimmt eine wechselseitige Kontrolle der Reifung zwischen Eosinophilen und Basophilen an.

#### Basophile Granulozyten

Diese Zellen sowie ihre gewebständigen Verwandten (Gewebsmastzellen) setzen kreislaufaktive Substanzen (Histamin, Serotonin, Heparin) frei. Durch Frei-

**Tab. 1.1** Zellen des normalen peripheren Blutbildes (Erwachsene) und ihre Funktion.

Zellart	Funktion	% der Leukozyten und Absolutwerte
stabbkerniger neutrophiler Granulozyt	Vorläufer der neutrophilen Granulozyten	0 – 4 %
segmentkerniger neutrophiler Granulozyt	Phagozytose von Bakterien, Migration ins Gewebe	50 – 70 % (1,8 – 8 G/l)
Lymphozyt (B- und T-Lymphozyten morphologisch nicht unterscheidbar)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B-Lymphozyten (~20 % der Lymphozyten): Ausreifung zu Plasmazellen → Antikörperproduktion</li> <li>• T-Lymphozyten (~70 %): zytotoxische Abwehr von Viren und Fremdantigenen; Tumorabwehr</li> <li>• NK-Zellen (~10 %): direkte zytotoxische Funktion</li> </ul>	20 – 50 % (1,5 – 4 G/l)
Monozyt	Phagozytose von Bakterien, Protozoen, Pilzen, Fremdkörpern; Transformation im Gewebe	2 – 8 % (0,1 – 1 G/l)
eosinophiler Granulozyt	Parasitenabwehr, Immunregulation	1 – 4 % (<0,4 G/l)
basophiler Granulozyt	lokale Regulation akuter Entzündungsprozesse	0 – 1 % (<0,1 G/l)

setzung dieser Gewebshormone wird die Gefäßpermeabilität lokal durch die Antigeneinwirkung gesteigert und der Zustrom der übrigen Entzündungszellen geregelt.

## Monozyten

Diesem Zelltyp kommt eine Abwehrfunktion gegen Bakterien, Pilze, Viren und körperfremde Substanzen zu. Diese Funktionen werden durch Phagozytose vorwiegend extravasal wahrgenommen. Darüber hinaus bauen die Monozyten gealterte körpereigene Zellen (z.B. Erythrozyten) ab. Auch bei der Tumorabwehr spricht man ihnen eine solche Funktion zu. Außerhalb der Strombahn transformieren Monozyten u. a. zu Histiozyten, Makrophagen, Epitheloidzellen sowie Fremdkörperriesenzellen (inkl. Langhans-Riesenzellen).

## Lymphozyten

Die Lymphozyten üben eine spezifische Immunabwehr aus. Man unterscheidet folgende Subpopulationen:



- **thymusabhängige T-Lymphozyten (CD3+)**
  - ca. 70 % aller Lymphozyten im peripheren Blut
  - Sie leisten die lokale Abwehrreaktion gegen Antigene vitaler und avitaler Fremdmaterialien. Die T-Helferzellen (CD4+, CD3+) haben die Fähigkeit zur Zytokinsekretion und damit Aktivierung anderer Zellpopulationen (z. B. Makrophagen, B-Zellen, CD8+ T-Zellen).
  - Zytotoxische (CD8+, CD3+) T-Zellen induzieren den Zelltod defekter Zellen.
  - Das Verhältnis von T-Helferzellen und T-Suppressorzellen wird als CD4/CD8-Ratio angegeben. Normalerweise finden sich im peripheren Blut mehr CD4+ T-Zellen als CD8+ T-Zellen.
- **natürliche Killerzellen (NK-Zellen; CD56+ oder CD16+, CD3-)**
  - ca. 10 % der Lymphozyten im peripheren Blut
  - den T-Zellen nahestehend; direkte zytotoxische Funktion
  - NK-Zellen besitzen keine antigenspezifischen Rezeptoren und gehören zum angeborenen (= innaten) Immunsystem.
- **knochenmarkabhängige B-Lymphozyten (CD19+)**
  - ca. 20 % aller Lymphozyten im peripheren Blut
  - Nach Stimulation können B-Zellen zu Gedächtniszellen („Memory Cells“) oder Plasmazellen ausdifferenzieren, welche durch ihre Fähigkeit zur Immunglobulinsekretion die humorale Seite der Abwehr gegen Viren, Bakterien und Allergene übernehmen. Die lymphatischen Zellen gehören zum adaptiven Immunsystem.

## Erythrozyten

Die Erythrozyten fungieren als Sauerstoffträger für den gesamten Organismus. Sie haben keinen Zellkern, da sie in dieser Form die größte Menge an O<sub>2</sub>-Molekülen binden und transportieren können. Dank ihrer physiologischen Form einer bikonkaven Scheibe mit einem Randwall wird eine optimale Verformbarkeit und bezogen auf das Volumen eine maximal große Oberfläche gewährleistet.

## Thrombozyten

Aufgrund der Fähigkeit zur Aggregatbildung können die Thrombozyten zusammen mit den humoralen Gerinnungsfaktoren Gefäßläsionen mechanisch schließen. Gleichzeitig werden gerinnungsfördernde Faktoren aus den Granula der Thrombozyten freigesetzt. Vorläuferzellen der Thrombozyten sind die polyploiden Megakaryozyten des Knochenmarks, aus deren Zytoplasma sie ohne Kernbestandteile abgeschnürt werden.

### 1.1.3 Prinzipien der Regulation und Dysregulation in den Blutzellreihen und ihre Bedeutung für die Diagnostik

**Quantitatives und qualitatives Gleichgewicht** wird unter Normalbedingungen für sämtliche Blutzellen durch humorale Regulationsfaktoren im Sinne einer Balance zwischen Zellbildung (v.a. im Knochenmark) und Zellabbau (v.a. in Milz, Leber, Knochenmark und diffusem retikulärem Gewebe) gewährleistet.

#### Kompensatorische Steigerungen der Zellbildung

Der Verlust bzw. ein vermehrter Verbrauch von Blutzellen induziert einen Ersatz durch vermehrte Zellproliferation. Im Rahmen einer solchen Kompensation kommt es auch zu qualitativen Veränderungen der Zellzusammensetzung im peripheren Blut: Ein Beispiel ist die Ausschwemmung kernhaltiger roter Vorstufen (= Erythroblasten) bei der Kompensation von Blutverlusten, bei gesteigertem Sauerstoffbedarf oder in der Rekonstitutionsphase nach Substratmangelsituationen (Eisen oder Vitamine). Im Rahmen akuter Abwehrprozesse können im peripheren Blut unreifere Leukozytenformen auftreten („Linksverschiebung der Granulopoese“).

#### Suppression einzelner Zellreihen

Die Steigerung einer Zellreihe kann zur Suppression anderer hämatologischer Reihen führen. Beispiele sind die Vermehrung von Myeloblasten bei einer akuten myeloischen Leukämie (AML) mit der Folge der Verdrängung der anderen hämatopoetischen Reihen, oder eine Vermehrung von Plasmazellen beim Plasmazellmyelom.

#### Substratmangel

Am häufigsten und als erste hämatopoetische Reihe sind die Erythrozyten betroffen. Aufgrund des hohen Zellumsatzes sind sie am anfälligsten für Mangelzustände. Eine gestörte Eisenbilanz führt rasch zu einem Mangel an Hämoglobin in den Erythrozyten. Vitamin B<sub>12</sub>- und/oder Folsäuremangel resultiert in komplexen Zellbildungsstörungen, ggf. auch in der Granulopoese und Thrombopoese.

### Toxische Einflüsse auf die Blutbildung

Hier sind chemisch-toxische Faktoren zu nennen (z. B. Alkohol oder Medikamente mit myelotoxischer Wirkung), radioaktive Strahlung sowie chronische infektiöse oder maligne Prozesse. Diese Faktoren bedingen eine unterschiedlich ausgeprägte Suppression in allen hämatopoetischen Reihen. Lymphozyten und Thrombozyten sind zumeist am wenigsten stark betroffen.

### Autoimmune und allergische Prozesse

Hier können einzelne Zellreihen selektiv betroffen sein. Aus diesem Mechanismus resultieren z. B. die „allergische“ Agranulozytose, die infektiös oder medikamentös ausgelöste Thrombozytopenie und die immunhämolytischen Anämien. Als Ursache der aplastischen Anämie werden autoimmune Prozesse gegen die körpereigene Hämatopoese angenommen.

### Maligne Differenzierungsstörungen

Diese können prinzipiell in allen hämatopoetischen Reihen und auf jeder teilungsfähigen Stufe auftreten. Man unterscheidet akute von chronischen hämatologischen Neoplasien. Beispiele sind die akute myeloische (AML) und akute lymphatische Leukämie (ALL) oder chronische myeloische Erkrankungen wie myelodysplastische Syndrome (MDS) und myeloproliferative Neoplasien (MPN). Dabei sind unterschiedliche Zellreihen in unterschiedlichem Ausmaß involviert: Bei der Polycythaemia vera (PV) ist die Erythropoese am stärksten betroffen, bei der essenziellen Thrombozythämie (ET) die Thrombopoese.

### Diagnose von Funktionsstörungen des Knochenmarks

Eine Störung der normalen Knochenmarkfunktion kommt in quantitativen und/oder qualitativen Veränderungen der peripheren Blutzellen oder Serumproteine zum Ausdruck. In vielen Fällen ist die richtige Diagnose bereits auf der Basis der klinischen Parameter, der Blutbildveränderungen sowie der übrigen Laborwerte möglich. Allerdings werden die malignen Zellen nicht immer aus dem Knochenmark ins periphere Blut ausgeschwemmt. In solchen Fällen ist die Untersuchung des Knochenmarks für die richtige Diagnose unbedingt notwendig. Auch für andere wichtige Fragen wie das genaue Stadium, der Infiltrationsgrad im Knochenmark oder die exakte Klassifikation der Erkrankung ist die Knochenmarkzytologie oftmals unverzichtbar. Es ist zu beachten, dass sowohl maligne Prozesse im Knochenmark als auch nicht maligne Störungen der Hämatopoese (z. B. aplastische Anämie oder toxischer Knochenmarkschaden) zu peripheren Zytopenien führen können.

## 1.2 Untersuchungstechniken und Normalwerte

### 1.2.1 Blutentnahme

#### Merke

**M!**

Da die Zellzahlen im peripheren Blut von den Zirkulationsverhältnissen abhängen, sind möglichst konstante Bedingungen für die Blutentnahme einzuhalten, wenn vergleichbare Werte erzielt werden sollen.

Das bedeutet, dass die Blutentnahme im Idealfall jeweils im gleichen Zeitraum und möglichst nach mindestens 8-stündiger Nahrungskarenz erfolgen sollte, da sowohl tagesrhythmische Schwankungen als auch nahrungsabhängige Verschiebungen bedeutsam werden können. Für strenge Vergleichswerte sollte im Idealfall eine 30-minütige Bettruhe vor der Blutabnahme eingehalten werden. Im Normalfall spricht allerdings nichts gegen eine Blutabnahme am ruhig sitzenden Patienten.

#### Info

**Wichtig:** Der Hb- und der Hk-Wert sind nach körperlicher Belastung und/oder Stehen von 15 min um 5–10 % höher als nach (gleich langem) Liegen.

### Entnahme von Kapillarblut

Diese empfiehlt sich, wenn keine weiteren Untersuchungen nötig sind, die auch eine venöse Blutabnahme erfordern würden (z. B. vor Chemotherapien). Ideale Abnahmestellen sind die (gut durchblutete) Fingerbeere oder das Ohr-läppchen, bei Säuglingen auch die Ferse. Bei schlechten Durchblutungsverhältnissen hilft Wärmen oder warmes Wasser. Die Blutentnahmestelle wird mit 70%igem Alkohol mehrfach abgerieben, und es erfolgt ein kräftig-elastischer Einstich mit einer sterilen Einmallanzette. Der erste austretende Blutstropfen wird wegen Verschmutzungsmöglichkeit verworfen und das weiter austretende Blut in die Pipette (s. u.) aufgesogen. Manueller Druck auf die Haut soll dabei nicht (oder nur leicht) ausgeübt werden, um keine artifiziellen Veränderungen der Zellzusammensetzung zu provozieren.

### Venöse Blutentnahme

Im Regelfall wird bei erwachsenen Patienten eine venöse Blutentnahme vorgenommen, da neben dem Blutbild klinisch-chemische Untersuchungen notwendig sind. Die Blutentnahme erfolgt in ein EDTA-Röhrchen; die vorhandene vorgelegte EDTA-Menge reicht für das jeweilige Füllvolumen (1–10 ml) aus. Nach dem vollständigen Befüllen des Röhrchens muss es mehrfach über Kopf geschwenkt werden, um eine optimale Durchmischung von EDTA (dem Antikoagulans) und Blut zu erreichen.

Für eine Chromosomenanalyse ist Heparin als Antikoagulans nötig. Knochenmark wird bevorzugt.

### 1.2.2 Blutbild („kleines“ und „großes“ Blutbild)

Bis vor ca. 20 Jahren wurden routinemäßige Konzentrationsbestimmungen von Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten in der Kammer vorgenommen. Kammerzählungen werden jetzt noch für die Zählung der Leukozyten und Erythrozyten im Liquor oder in Spezialfällen für die Thrombozyten (z. B. bei Makrothrombozytopenie) angewendet. Bei der Bestimmung der Zellzahl im Liquor wird mit einer modifizierten Methode (Fuchs-Rosenthal-Kammer) gearbeitet, denn die normale Zellzahl von 5 Zellen/ $\mu$ l in einem unauffälligen Liquor ist zu klein, um von Analysatoren exakt erfasst zu werden. Aber auch hier gibt es bereits an modernen Analysensystemen spezielle Messprogramme, um mit niedrigeren Verdünnungen und anderen Reagenzien die Zellzahl im Liquor exakt bestimmen zu können. Ansonsten werden das „kleine Blutbild“ bzw. isolierte Bestimmungen von Leukozyten (z. B. bei Pleuraerguss oder Aszites) oder Thrombozyten (z. B. Thrombozytenkonzentrat) an hämatologischen Automaten bestimmt.

Das **kleine Blutbild** beinhaltet die Konzentrationsbestimmung der zellulären Bestandteile Leuko-, Erythro- und Thrombozyten, die Messung des Hb-Werts, die Ermittlung des Hämatokrits und die Bestimmung der Erythrozytenindizes (MCV, MCH und MCHC). Das **große Blutbild** umfasst das kleine Blutbild und zusätzlich die Unterteilung der Leukozyten in ihre 5 Subgruppen, aufgezählt absteigend ihrer Häufigkeit: neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten, eosinophile Granulozyten und basophile Granulozyten.

### Automatisierte Blutbildanalyse

Das Grundprinzip aller Hämatologieautomaten ist die gleichzeitige Bestimmung der Parameter in verschiedenen Kanälen, in denen das EDTA-Blut mit unterschiedlichen Reagenzien verdünnt und damit vorbereitet wird, um dann mit speziellen Messtechniken die jeweiligen Parameter zu bestimmen. Die Auto-

maten arbeiten z.T. mit manueller Probenzufuhr: In das gut gemischte und geöffnete EDTA-Röhrchen wird ein Ansaugschlauch oder eine Ansaugnadel gehalten oder das gut gemischte Röhrchen wird mit dem Deckel nach unten auf eine Probenhalterung gesteckt, und der Automat durchstößt dann mit einer Ansaugnadel die Gummimembran des Deckels. Bei sog. Vollautomaten werden die mit Barcodes beklebten Röhrchen (Probenidentifikation!) in spezielle Probenbehälter (Racks) gestellt. Der Automat mischt die Proben selbstständig und entnimmt den Probenröhrchen ein Aliquot von 0,1–0,5 ml (je nach Automatentyp).

Das Grundprinzip bei der Messung von Zellen ist das Impedanzprinzip oder optische Systeme. Bei der Impedanzmethode fließt die mit einer elektrisch leitenden Flüssigkeit verdünnte Probe durch eine Messkammer, jede Zelle verdrängt als „Isolator“ die Flüssigkeit und es entsteht ein Stromimpuls. Die Höhe des Stromimpulses korreliert mit der Größe der Zelle. Bei den optischen Systemen werden die Zellen vor einem Laserstrahl vorbeigeführt und es entsteht ein Streulicht, dessen Messgröße von der Zellgröße und auch von der Zellbeschaffenheit beeinflusst wird.

Die Zellen von verdünntem Blut verursachen so in den Automaten Impulse, deren Anzahl der Konzentration der Zellen im EDTA-Blut entspricht. Die kleinen Zellen (i. d. R. 2–20 fl) sind Thrombozyten, die großen Zellen (> 35 fl) sind Erythrozyten. Die Leukozyten werden bei diesem einfachen Messverfahren bei den Erythrozyten mitgezählt; der Fehler ist aber zu vernachlässigen, da die Konzentrationen sich bei Normalpersonen um den Faktor 1000 unterscheiden (Leukozyten ca. 5 G/l, Erythrozyten ca. 5 T/l = 5000 G/l) und der systematische Fehler innerhalb der Messgenauigkeit liegt.

Alle Größenimpulse der Erythrozyten werden addiert, und wird dieser Wert durch die Anzahl der Erythrozyten dividiert, errechnet der Computer den Durchschnittswert des Erythrozytenvolumens (= MCV = Mean cellular Volume in der Dimension fl). Bei Multiplikation des MCV (in fl) mit der Erythrozytenzahl (in der Dimension T/l) erhält man den Hämatokrit (Hkt; dimensionslos, da die Angabe l/l wäre). Der Hämatokrit ist der volumenmäßige Anteil der Erythrozyten am Gesamtvolumen. Ein Hämatokrit von 0,3 bedeutet, dass 30% des Volumens der Blutprobe durch Erythrozyten eingenommen werden. Wird der Hämatokrit auf den Patienten übertragen, so hat ein 70 kg schwerer Patient (Blutvolumen ca. 5l) bei einem Hämatokrit von 0,3 etwas 1,5 l Erythrozyten.

In einem zweiten Kanal wird Blut aus dem EDTA-Röhrchen einerseits verdünnt und gleichzeitig lysiert (mit 3%iger Essigsäure oder Saponine). Die Zellen werden durch die Lyse unterschiedlich verändert:

- Thrombozyten sind lyseresistent und bleiben in der verdünnten Lösung vollständig erhalten.
- Die Erythrozyten platzen, das in den Erythrozyten vorhandene Hämoglobin wird frei. Die Erythrozytenmembranen bleiben als kleine Fragmente erhalten.

- Die Membran der Leukozyten wird porös, das Zytoplasma läuft aus und die Membran legt sich wie eine Hülle auf den Leukozytenkern (bei mononukleären Zellen) oder die Leukozytenkerne (bei Granulozyten). Nach der Lyse bleiben so unterschiedlich große „Leukozytenkerne“ übrig.

Werden mit der Impedanzmethode oder optischen Systeme in diesem verdünntem Medium mit Lyse die Zellen gezählt, so entsprechen Impulse mit einem Volumen von  $> 35 \text{ fl}$  den Leukozyten (Dimension  $\text{G/l}$ ). Das frei gewordene Hämoglobin kann nach Oxidation mit Cyanid oder zunehmend cyanidfreien Reagenzien photometrisch bestimmt werden (Dimension  $\text{g/dl}$ ).

Aus den so gemessenen Werten der Erythrozyten ( $\text{T/l}$ ), dem Hb-Wert ( $\text{g/dl}$ ) und dem Hämakrit können zusätzlich der MCH (Mean cellular Hemoglobin;  $\text{MCH} = \text{Hb}/\text{Erythrozytenzahl}$ , Dimension  $\text{pg}$ ) und der MCHC (mean cellular Hemoglobin Concentration;  $\text{MCHC} = \text{Hb}/\text{Hk}$ , Dimension  $\text{g/dl}$ ) bestimmt werden.

Die Bestimmung des kleinen Blutbilds mit den oben beschriebenen Methoden liefert richtige Ergebnisse, wenn keine **Störgrößen** vorliegen:

- **Leukozytenzählung:** Liegen nicht lysierbare Erythrozyten vor (manchmal bei Kindern), Erythroblasten (bei starker Hämolyse, bei einigen hämatologischen Erkrankungen), große Thrombozyten (hämatologische Erkrankungen, Thrombopathien), Thrombozytenagglutinate (schlechte Mischung nach der Abnahme, EDTA-bedingt), so werden Zellen nach Lyse des Blutes fälschlicherweise den Leukozyten zugerechnet und der so bestimmte Leukozytenmesswert ist falsch zu hoch.
- **Thrombozytenzählung:** Kleine Erythrozyten (starker Eisenmangel, Thalassämien, Fragmentozyten) oder Zytoplasmazellfragmente (bei bestimmten Leukämien, speziell Monozytenleukämien) werden über die Größe fälschlicherweise den Thrombozyten zugerechnet und der Thrombozytenwert ist falsch hoch. Der Thrombozytenwert ist falsch niedrig, wenn die Thrombozyten agglutiniert sind und so über die Größe nicht bei den Thrombozyten mitgezählt werden.
- **Erythrozytenzählung:** Liegen Erythrozyten verklumpt vor (bei Kälteagglutinenen), so werden die Erythrozytenkonzentration und der Hämatokrit falsch niedrig bestimmt.

Moderne hämatologische Analysensysteme messen die Parameter zusätzlich mit anderen Messmethoden (z. B. unterschiedliche Lyseverfahren, Konduktivitätsmessungen, hochfrequente Wechselströme, Laserlichtstreuungsmessungen in verschiedenen Winkeln oder Peroxidasefärbung), erkennen Störgrößen, warnen und ermitteln richtige Werte. Aus Kostengründen werden diese Kanäle jedoch häufig abgeschaltet.

Diese Technologien können auch zur Differenzierung der Leukozyten verwendet werden. Die ermittelten Prozentwerte sind präzise und die Abweichungen vom Referenzwert erheblich geringer als die Werte, die mit der mikroskopischen Differenzierung erreicht werden.

Pathologische Zellen wie Blasten oder Lymphomzellen werden i. d. R. erkannt und das maschinelle Differenzialblutbild mit einem Warnhinweis („Flag“) versehen. Sobald das Blutbild „geflagt“ ist, dürfen die ermittelten Prozentwerte nicht übermittelt werden und das periphere Blut muss ausgestrichen und am Mikroskop kontrolliert bzw. differenziert werden. Ein Problem ist, dass sehr kleine pathologische Populationen vom Gerät nicht erkannt und die Proben nicht mit einem Warnhinweis versehen werden. So sollten Blutproben von Patienten mit V. a. eine hämatologische Erkrankung immer auch mikroskopiert werden. Unbedingt notwendig hierfür sind klinische Angaben auf dem Anforderungsschein und auch die Berücksichtigung dieser Information im Labor.

### 1.2.3 Retikulozytenbestimmung

Retikulozyten sind junge Erythrozyten kurz nach der Ausstoßung des Kerns, die noch einen erhöhten RNA-Gehalt besitzen. Der erhöhte RNA-Gehalt kann durch die Färbung mit Brillantkresylblau oder Neu-Methylenblau nachgewiesen werden. Hierzu wird in einem Eppendorf-Hütchen die Farbstofflösung 1:1 mit EDTA-Blut gemischt und 30 min inkubiert. Die Farbstofflösungen dringen in die Erythrozyten ein, vernetzen die RNA und es entstehen blaue kugelige Strukturen, die häufig auch noch netzartig im Erythrozyten liegen (daher der Name Retikulozyt). Nach erneuter Mischung wird ein Blutaussstrich angefertigt, getrocknet und mit einer hohen Auflösung (Ölimmersionsobjektiv) mikroskopiert. Retikulozyten haben mindestens 2 bläuliche Einschlüsse bzw. eine netzartige, bläuliche Struktur. Gezählt werden mindestens 1000 Erythrozyten und der Anteil der Retikulozyten ermittelt. Die Dimension der Zählung sollte in Prozent, nicht in Promille angegeben werden.

Die manuelle Retikulozytenzählung sollte in jedem Labor durchgeführt werden können, um unplausible, stark von der Norm abweichende oder verweigerter automatisierter Retikulozytenwerte kontrollieren bzw. bestimmen zu können.

### Automatisierte Retikulozytenbestimmung

Bei der automatisierten Retikulozytenmessung wird die Membran von Erythrozyten so vorbereitet, dass ein Fluoreszenzfarbstoff in die Zellen eindringen kann und die darin enthaltenen Nukleinsäuren anfärbt. Die Retikulozyten



werden aufgrund ihres erhöhten Fluoreszenzsignals von reifen Erythrozyten unterschieden und können zusätzlich noch in Reifungsstufen eingeteilt werden. Hämatologieautomaten liefern damit nicht nur den Anteil der Retikulozyten in Prozent, sondern auch den Anteil der Retikulozyten mit hoher, mittlerer oder niedriger Fluoreszenz. Wie bei den zusätzlichen Erythrozytenparametern existieren auch hier unterschiedliche Firmennamen (z. B. HFR, LFR oder MFR) und geräteabhängige Referenzbereiche.

### Retikulozytenproduktionsindex (RPI)

Die Erythrozyten leben i. d. R. 100–120 Tage, d. h. jeden Tag muss ca. 1 % der Erythrozyten neu gebildet werden; damit ist auch der Referenzbereich der Retikulozyten von 0,5–2 % erklärt. Umgerechnet in Absolutwerte ist der Referenzbereich für Retikulozyten 30–100 G/l. Wichtig ist, dass diese Referenzbereiche nur für einen normalen Hämoglobinwert gelten, denn diese Menge an neu gebildeten Erythrozyten reicht beim gesunden Menschen gerade aus, um die alten, von der Milz ausgemusterten Erythrozyten zu ersetzen. Beim Vorliegen einer Anämie müssen vom Knochenmark – gesteuert über die Niere und Erythropoetin – viel mehr Erythrozyten gebildet werden, um die Anämie zu beseitigen.

Die Entscheidung, ob ein Knochenmark adäquat auf eine Anämie reagiert, kann über den Retikulozytenproduktionsindex (RPI) getroffen werden. Normalerweise dauert die Entwicklung eines Retikulozyten zum Erythrozyten 4 Tage, davon 3 Tage im Knochenmark und 1 Tag im peripheren Blut. Bei einer Anämie und einer Aktivierung der Erythropoese durch Erythropoetin wird nicht nur die Erythropoese gesteigert, sondern es werden auch die Retikulozyten vorzeitig aus dem Knochenmark ausgeschwemmt. Die Reifungszeit der Retikulozyten geht mit in den RPI ein.

$$\text{RPI} = \frac{(\text{Retikulozyten in \%} \times \text{tatsächlicher Hkt})}{(\text{Reifungszeit im PB} \times \text{Ideal-Hkt von 45\%})}$$

Die Reifungszeit für Retikulozyten im peripheren Blut (PB) (theoretisch bestimmt) beträgt bei einem Hkt von 45 % 1 Tag, bei einem Hkt von 35 % 1½ Tage, bei einem Hkt von 25 % 2 Tage und bei einem Hkt von 15 % 2½ Tage. Bei Werten zwischen diesen Hkt-Eckpunkten wird die Reifungszeit über Dreisatz bestimmt.

Ein RPI-Wert > 3 spricht für eine adäquate Erythropoese, ein RPI-Wert < 2 für eine supprimierte Erythropoese. Der RPI-Wert von 2–3 ist unsicher, spricht aber eher für eine adäquate Erythropoese.

## 1.2.4 Quantitative Normalwerte und ihre Streuung für die Zellbestandteile des Blutes

Der Versuch, Normalwerte für die Blutzellen anzugeben, gestaltet sich riskanter und schwieriger, als man vermuten möchte. Es ist verständlich, dass alle Werte von einer großen Anzahl von streuenden Faktoren abhängen, wie Alter, Geschlecht, körperliche Belastung, Tagesrhythmik, Ernährung und nicht zuletzt Probeentnahme, Art und Aufbewahrung sowie Zählmethode.

### Angabe von Normbereichen

Daher wird, soweit verfügbar, für jeden Wert ein Normbereich angegeben, der 95 % der an einem klinisch unauffälligen Probandenkollektiv gefundenen Werte umfasst. Somit weist etwa jeder 20. Gesunde Messwerte außerhalb dieser Grenzen auf, was Überschneidungen zwischen normalen und pathologischen Werten bedingt.

### Festlegung von Referenzbereichen

Bei solchen Grenzwerten muss u.U. eine Beurteilung im Vergleich sog. Referenzbereiche erfolgen, bei denen sich die Probanden möglichst wenig hinsichtlich oben genannter Einflussparameter unterscheiden. Hiervon konnten in unserem Rahmen nur Eckwerte der Altersverteilung und der Geschlechtsunterschiede berücksichtigt werden. ► Abb. 1.3 macht deutlich, dass gerade bei der Beurteilung von Werten aus dem Säuglings- und Kleinkindalter besondere Referenzbereiche berücksichtigt werden müssen. Weiter ist bei der Beurteilung von Werten besonders im Verlauf die methodische Streuung zu bedenken; der Variationskoeffizient (Standardabweichung in % des Mittelwertes) liegt bei Kammerzählungen bzw. der manuellen Bestimmung des Differenzialblutbildes meist um 10 %, bei einer Automatenzählung um 3 %.

#### Merke

#### M!

##### Überprüfung von Einzelwerten

Im Umgang mit Parametern, die vom Referenzbereich abweichen, sollte man niemals dem Einzelwert „blind“ trauen, sondern pro Abnahmesituation und Methode mindestens 2–3 Werte zu einer endgültigen Beurteilung heranziehen, sofern das klinische Bild nicht dem Einzelwert entspricht. In gewissem Umfang gibt darüber hinaus jedes Labor eigene Referenzbereiche an.

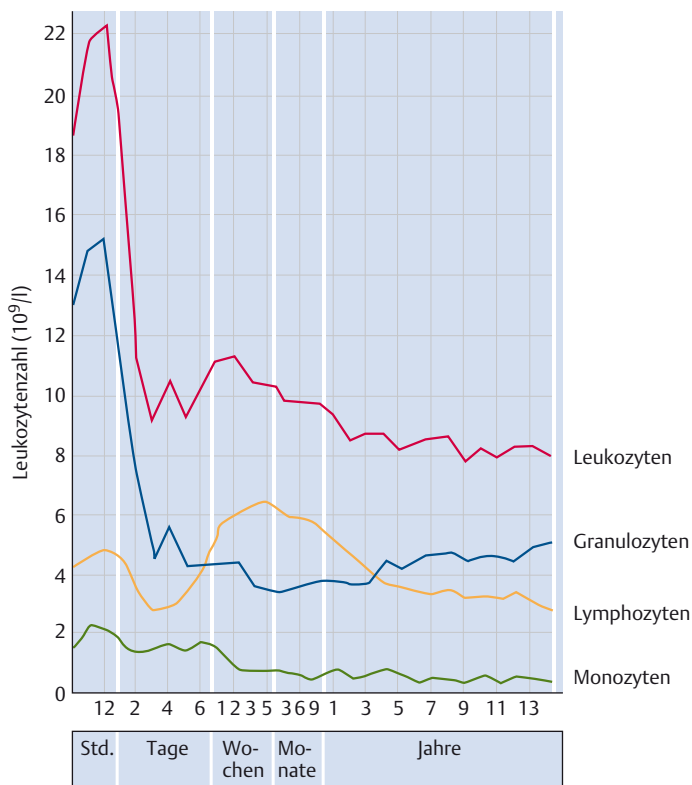


Abb. 1.3 Verlauf der Leukozytenwerte und ihrer Einzelfractionen im Jugendalter (nach Kato).

Nach Einsicht in die Problematik und die weiten Schwankungen zwischen verschiedenen Kollektiven wurden für die Werte der ► Tab. 1.2 didaktische Vereinfachungen (Auf- und Abrundungen) vorgenommen. Absolute Werte und die neuen SI-Einheiten wurden angegeben, wo sie klinische Relevanz besitzen.

Tab. 1.2 Normbereiche und Mittelwerte für die Zellbestandteile des peripheren Blutes\*.

Zellpopulation		MW/NB	Erwachsene ≥ 18 Jahre		Kinder		
–					1 Monat	2 Jahre	10 Jahre
Leukozyten	MW		7000/μl		11 000/μl	10 000/μl	8000/μl
	NB		3800–10 000/μl		5000–20 000/μl	6000–17 000/μl	5000–13 000/μl
neutrophile Granulozyten	MW		3650/μl		3800/μl	3500/μl	3100/μl
	NB		1800–8000/μl		–	–	–
Lymphozyten	MW		2500/μl		6000/μl	6300/μl	3100/μl
	NB		1000–3500/μl		–	–	–
Monozyten	MW		–		–	–	–
	NB		100–1000/μl		–	–	–
eosinophile Granulozyten	MW		–		–	–	–
	NB		< 500/μl		–	–	–
basophile Granulozyten	MW		–		–	–	–
	NB		< 100/μl		–	–	–
–			Männer	Frauen	–		
Erythrozyten	MW		5,4 T/l	4,8 T/l	4,7 T/l	4,7 T/l	4,8 T/l
	NB		4,6–5,9 T/l	4,2–5,4 T/l	3,9–5,9 T/l	3,8–5,4 T/l	3,8–5,4 T/l
Hämoglobin	MW		15 g/dl	13 g/dl	17 g/dl	12 g/dl	14 g/dl
	NB		13,5–17,5 g/dl	12–16 g/dl	15–18 g/dl	11–13 g/dl	12–15 g/dl
Hämatokrit	MW		0,45	0,42	44	37	39
	NB		0,42–0,48	0,38–0,43	–	–	–
MCH	MW		29 pg		33 pg	27 pg	25 pg
	NB		28–33 pg		–	–	–
MCV	MW		87 fl		91 fl	78 fl	80 fl
	NB		82–98 fl		–	–	–
MCHC, g/dl bzw. 10 g/dl	MW		33 g/dl		35 g/dl	33 g/dl	34 g/dl
	NB		33–36 g/dl		–	–	–
Ery-Durchmesser	MW		7,5 μm		8,1 μm	7,3 μm	7,4 μm
Thrombozyten	MW		180 G/l		155–566 G/l	286–509 G/l	247–436 G/l
	NB		140–440 G/l		–	–	–

MW: Mittelwert; NB: Normal-(Referenz-)Bereich (für 95 %);

\*Technisch bedingte Schwankungen zwischen den Werten verschiedener Labors können erheblich sein. Daher sollte der Referenzbereich des jeweiligen Labors beachtet werden.

## 1.2.5 Blutausstrich und seine Auswertung (Differenzialblutbild)

### Vorbereitung der Objektträger

Zum Ausstrich kommt kapilläres oder venöses EDTA-Blut, welches möglichst in einem Intervall von max. 3 h nach der Entnahme weiterverarbeitet werden sollte.

### Ausstrichtechnik

- Auf den Objektträger wird an einer Seite ein stecknadelkopfgroßes Tröpfchen der Blutprobe (nach gutem Mischen) aufgebracht. Ein geschliffener Objektträger oder ein Deckglas (= Ausstreicher) wird unter einem Winkel von etwa 30° davor aufgesetzt und langsam „rückwärts“ an den Blutstropfen herangezogen, bis dieser zu der Glaskante Kontakt findet und sich entlang dieser ausbreitet (► Abb. 1.4). Nun führt man den Ausstreicher ohne Druckausübung im unveränderten Winkel über den Objektträger.
- Bei raschem Darüberziehen und flacherem Deckglaswinkel wird der Ausstrich dünner als bei langsamem und steilem Ausstreichen.

Die Ausstrichqualität ist entscheidend für die Beurteilung der Zellen: Diese sind besonders in der Nähe der „Fahne“ des Ausstrichs (also am Ausstreichende) gut ausgebreitet, am Anfang des Ausstrichs (Auftragsstelle) dagegen oft nur weniger – daher darf hier nicht mikroskopiert werden.

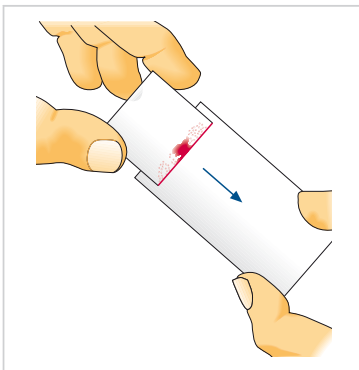


Abb. 1.4 Herstellung eines Blutausstrichs.

## Weitere Prozessierung der Ausstriche

- Sicherheitshalber sollte man von jedem Patienten mindestens einen Ersatzausstrich anfertigen. Falls Zytochemie geplant ist, sollte dies auch bei der Anzahl der Ausstriche bedacht werden.
- Vor dem Ausstreichen werden auf dem Identifikationsfeld des Objektträgers mit Bleistift (wegen der folgenden alkoholischen Färbung) der Patientename, die Identifikationsnummer und das Datum angegeben.
- Der Ausstrich sollte mindestens 30 min an der Luft trocknen und wird dann nach **Pappenheim** gefärbt:
  - Vor der Pappenheim-Färbung sollte der Ausstrich 10 min in absolutem Methanol fixiert werden; bei Knochenmarkaspiraten ist die Fixierung unbedingt notwendig, um das Fett aus den Bröckeln zu entfernen.
  - Als Beispiel für die Pappenheim-Färbung ist hier ein Küvettenvolumen von 200 ml angeführt. Puffer (PBS) mit einer Puffertablette nach Weise in 1 l Aqua dest. herstellen; pH kontrollieren.
  - 6 min May-Grünwald (120 ml Farbe + 80 ml PBS pH 6,8)
  - 35 min Giemsa (35 ml Giemsa + 175 ml PBS pH 6,8, filtriert)
  - Schwenken in PBS (PBS pH 6,8)
  - 2 × 4 min in PBS (pH 6,8)
  - Alle Färbeküvetten sollen täglich neu angesetzt werden. Reinigung der Küvetten nur mit Methanol, nie mit Detergenzien

## Auswertung der Ausstrichpräparate

- Zunächst wertet man die Ausstrichpräparate mit einem kleinen Objektiv aus, da sich hiermit die optimale Ausstrichregion finden lässt. Die Zellen in bester Projektion liegen etwa 1 cm hinter der Fahne; hier liegen die Erythrozyten locker nebeneinander und berühren sich etwas.
- In der **40-fachen Objektivvergrößerung** hat man pro Blickfeld bei normalen Leukozytenwerten durchschnittlich 2–3 Leukozyten zu erwarten.
- Die Feinanalyse der Leukozyten erfolgt mit der Ölimmersion und dem **63- oder 100-fachen Objektiv**. Hierbei wird der Ausstrich mäanderförmig durchfahren.
- Außerdem muss eine Begutachtung der Erythrozyten und der Thrombozyten erfolgen.
- Die Ergebnisse der Leukozytendifferenzierung werden zumeist über eine Tastatur festgehalten. Sie sind umso repräsentativer, je mehr Zellen ausgezählt werden; daher sind 100 Zellen das Minimum, bei pathologischen Abweichungen ist die Auszählung von 200 Zellen zu empfehlen.

### „Schnellfärbung“

Zur Abkürzung des bei dringenden Fragestellungen langwierig wirkenden Färbeprozesses werden manche Schnellfärbeverfahren angeboten; diese lassen jedoch meistens keine vergleichbare Feindifferenzierung zu. Wenn nur die oben geschilderten Standardfärbelösungen zur Hand sind, kann eine orientierende Färbung durch einminütige May-Grünwald-Beschichtung und Verkürzung der Giemsa-Phase auf 1–2 min mit konzentrierter „Lösung“ versucht werden.

Normalwerte und Streubreiten im Differenzialblutbild sind ► Tab. 1.2 zu entnehmen.

### Nachweis von Malariaplasmodien

Neben dem Ausstrich ist die Herstellung eines „Dicker-Tropfen“-Präparats erforderlich: Ein Blutstropfen wird auf dem Objektträger mit einer Pipettenspitze auf ca. 20-Cent-Größe ausgebreitet. Danach erfolgt über mindestens 30 min Lufttrocknung. Die Trocknungszeit kann mit dem Föhn verkürzt werden. Die anschließende Färbung (keine Fixierung!) wird mit verdünnter Giemsa-Lösung durchgeführt: Giemsa-Lösung wird 1:20 mit Pufferlösung (nach Weise, 1 Tbl. auf 1 l Aqua dest.) gemischt und filtriert. Die Giemsa-Färbung führt zu weitgehender Hämolyse der Erythrozyten und „Anreicherung“ der freiliegenden Plasmodien. Um die individuelle Lyseresistenz zu berücksichtigen, empfiehlt es sich, 2 Präparate zu färben (ein Präparat 15 min, das zweite 20 min).

### 1.2.6 Knochenmarkpunktion

Falls eine Knochenmarkdiagnostik indiziert ist, ist es von größter Wichtigkeit, die Knochenmarkpunktion sachgemäß durchzuführen und gut auswertbare Ausstriche herzustellen. Dies ist die Grundvoraussetzung für die nachgeschaltete zytologische Diagnostik, ggf. auch in einem Labor mit hämatologischem Schwerpunkt.

#### Merke

#### M!

Der klassische Punktionsort ist aus Gründen der Komplikationsvermeidung nicht mehr das Sternum, sondern die Spina iliaca posterior superior, also der hintere obere Beckenkamm (► Abb. 1.5).

Obwohl für viele Fragestellungen der Hämatologie die Knochenmarkzytologie aus dem Aspirat genügt oder sogar vorzuziehen ist (► Tab. 1.3), hat sich der **gemeinsame Materialgewinn für die Knochenmarkzytologie und -histopathologie** etabliert.

## Knochenmarkaspiration

- Die Zytologienadel wird durch denselben Unterhautkanal, aber mit etwas versetzter Insertionsstelle, auf dem Beckenkamm (► Abb. 1.5) unter sachtem Druck durch die Kompakta getrieben. Anschließend wird der Mandrin gezogen und eine 5- bis 10 ml-Spritze aufgesetzt.
- Zur Antikoagulation für Zytomorphologie wird die Spritze vor der Punktion mit 0,5–1 ml EDTA befüllt. Für Zytogenetik sollte eine weitere Spritze mit Heparin und 5–10 ml Knochenmark gewonnen werden (500 I.E. Heparin/ml Knochenmark; Achtung: Industriell vorgefertigte Heparinröhrchen für das periphere Blut sind aufgrund des zu geringen Heparingehalts ungeeignet für die Knochenmarkanalytik). Hinsichtlich der Antikoagulation für weitere Methoden siehe ► Tab. 1.4.

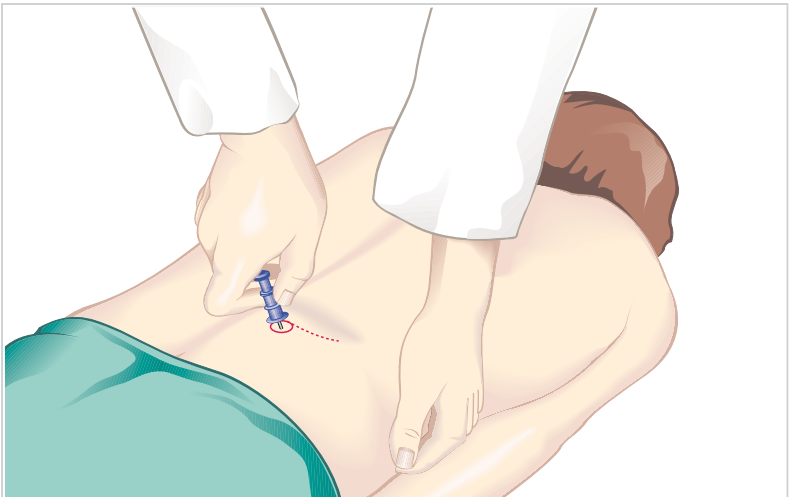


Abb. 1.5 Knochenmarkpunktion an der Spina iliaca posterior superior.



**Tab. 1.3** Indikationen für das Differenzialblutbild sowie die Knochenmarkaspiration und -biopsie.

Indikationen	Maßnahmen	
<ul style="list-style-type: none"><li>• klinische Symptome<ul style="list-style-type: none"><li>◦ Hepato-, Splenomegalie</li><li>◦ Lymphadenopathie</li><li>◦ B-Symptomatik u. a.</li></ul></li><li>• unklare Blutbildveränderungen</li></ul>	<b>mikroskopisches Differenzialblutbild</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Klinik und Untersuchungen aus dem peripheren Blut (Differenzialblutbild, Zytochemie, Immunphänotypisierung, FISH, PCR) sind nicht ausreichend zur Diagnose</li><li>• Ergänzung zum Differenzialblutbild</li></ul>	<b>Knochenmarkuntersuchung</b>	
–	<b>Knochenmarkaspiration</b>	<b>Knochenmarkbiopsie</b>
–	Morphologie, Zytochemie + ggf. Zusatzmethoden: <ul style="list-style-type: none"><li>• Immunphänotypisierung</li><li>• Zytogenetik und FISH</li><li>• Molekulargenetik</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Morphologie</li><li>• Immunhistochemie</li><li>• Molekulargenetik</li></ul>
„Punctio sicca“	nicht möglich (Abrollpräparat)	+
aplastisches Mark	ggf. nicht möglich (Abrollpräparat)	+
V. a. MDS	+	(+)
Panzytopenie	+	+
Anämie allein	+	–
Granulozytopenie allein	+	–
Thrombozytopenie allein (außer Immunthrombozytopenie)	+	–
V. a. ITP	(+) (bei Nichtansprechen auf die Therapie)	–
V. a. PMF	+	+
V. a. PV	+	+
V. a. ET	+	+
V. a. <i>BCR-ABL1</i> -positive CML	+	(+)
V. a. MPN	+	+
V. a. AML/ALL	+	(+)
V. a. Knochenmarkmetastasen	+	+

Tab. 1.3 Fortsetzung

Indikationen	Maßnahmen	
monoklonale Gammopathie	+	+
Lymphom	+	+
typische B-CLL	(-) in typischen Fällen nicht unbedingt	(-) in typischen Fällen nicht unbedingt
Hodgkin-Lymphom	+	+
<b>weitere Indikationen für eine Knochenmarkuntersuchung</b>		
unklare Hyperkalzämie	+	+
unklare Erhöhung der Knochen-AP	+	+
unklare Skelettveränderungen (Bildgebung, MRT)	+	+
Hyperparathyreoidismus	+	+
Morbus Paget	+	+
Osteomalazie	+	+
renale Osteopathie	+	+
Morbus Gaucher	+	+

+ empfehlenswert, – nicht empfehlenswert, (+) relative Indikation mit Begründung;  
 ALL: akute lymphatische Leukämie; AML: akute myeloische Leukämie; AP: alkalische Phosphatase; B-CLL: chronische lymphatische Leukämie; CML: chronische myeloische Leukämie; ET: essenzielle Thrombozythämie; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ITP: Immunthrombozytopenie; MPN: myeloproliferative Neoplasie; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia vera

- Auf die richtige Reihenfolge der vorbereiteten Spritzen ist zu achten: Zuerst sollte das EDTA-Material gewonnen werden, anschließend das Heparin-Knochenmark. Die erste EDTA-Spritze sollte immer für die Gewinnung der Knochenmarkbröckel für die Morphologie verwendet werden.
- Sollen allerdings Knochenmarkausstriche ohne Antikoagulation angefertigt werden, müssen diese sofort nach der Materialgewinnung durch eine zweite Person abgestrichen werden.
- Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass bei der Aspiration ein leider unvermeidbarer ziehender Schmerz zu erwarten ist. Man zieht dann kurz am Spritzenstempel. Bei erfolgreicher Aspiration tritt Knochenmarkblut in die Spritze über. Die Spritze kann von der Nadel entfernt werden, der Mandrin wird wieder eingeführt.
- Falls alle erforderlichen Röhrchen mit ausreichend Probenmaterial gefüllt sind, wird die Punktionsnadel gezogen, und es wird ein leichter Kompressionsverband angelegt. Die Lagerung des Patienten in Rückenlage über ca. 30 min führt ebenfalls zur Kompression des Gewebes bzw. Blutstillung.

**Tab. 1.4** Auswahl des Antikoagulans für die verschiedenen diagnostischen Methoden.

diagnostische Methode	Antikoagulans			Vorsicht	Transport
	EDTA	Heparin	Citrat		
Morphologie	+	–	+	EDTA ist gegenüber Citrat vorzuziehen (geringere Gerinnsehbildung). Ausstriche gut trocknen lassen vor Versand! (> 30 min)	innerhalb von 24 (–48) Stunden bei Raumtemperatur
Immunphäotypisierung	+	+	+	–	innerhalb von 24 (–48) Stunden bei Raumtemperatur
Zytogenetik	–	+	–	nur Heparin!	innerhalb von 24 (–48) Stunden bei Raumtemperatur
Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)	+	+	+	–	innerhalb von 24 (–48) Stunden bei Raumtemperatur
PCR-Techniken	+	+	+	Instabilität von RNA bei längerer Transportzeit	innerhalb von 24 (–48) Stunden bei Raumtemperatur

+ kann als Antikoagulans verwendet werden; – ist kontraindiziert für die jeweilige diagnostische Methode

## Anfertigung von Knochenmarkpräparaten

- Der Spritzeninhalt des EDTA-Röhrchens (das „erste“ Röhrchen) wird vorsichtig in ein vorbereitetes Uhrglasschälchen gegeben. Durch leichtes Schwenken des Schälchens sieht man die am Boden liegenden, meist nur stecknadelkopfgroßen Knochenmarkbröckel.
- Alternativ können Bröckel gewonnen werden, indem man das Material der Knochenmarkspritze über einen schräg gestellten Objektträger bzw. durch ein steriles Zellsieb laufen lässt. Dies erlaubt auch die Gewinnung von kleinsten Knochenmarkbröckeln.
- Die kleinen Knochenmarkbröckel werden auf einen Objektträger aufgetragen. Auf diesen wird sofort ein zweiter Objektträger oder ein Deckglas aufgelegt, ohne auf diesen Druck auszuüben. Dadurch werden die Zellen aus

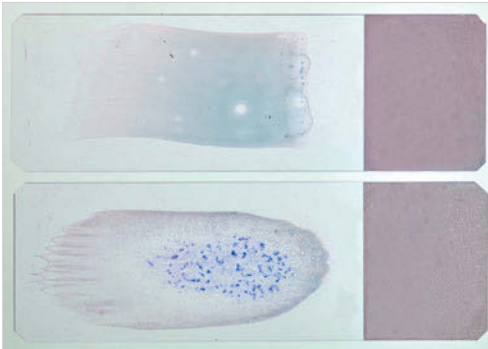


Abb. 1.6 Blutausstrich (oben); Knochenmark-quetschpräparat (unten).

dem eher „runden“ Bröckel in eine einlagige Schicht überführt („Quetschpräparat“, ► Abb. 1.6). Es sollten mindestens 5, besser 10 Quetschpräparate angefertigt werden – zum einen als Reserve, zum anderen für weitere Färbungen.

- Vom flüssigen Rest des Spritzeninhalts sollten (ähnlich wie vom peripheren Blut) 2 Ausstriche angefertigt werden („Ausstrichpräparat“, ► Abb. 1.6). Die Zellverteilung in diesen Ausstrichen entspricht zum einen der Verteilung in dem Probenmaterial, was auch für die Durchflusszytometrie verwendet wird (vergleichende Beurteilung), zum anderen lässt sich ein möglicher Peroxidase-Defekt hier einfacher nachweisen.
- Die fertigen Präparate werden luftgetrocknet. Ein Teil der Präparate wird panoptisch nach Pappenheim gefärbt; parallel werden zytochemische Färbungen wie Myeloperoxidase und nicht spezifische Esterase sowie eine Eisenfärbung durchgeführt.

## Gewinnung der Knochenmarkstanze

Nach tiefer lokaler Anästhesie der Spina iliaca posterior superior und kleiner Hautinzision gewinnt man zunächst mit der geschliffenen Hohlnadel (Yamshidi) einen mindestens 1,5 cm langen Histologiezylinder. Mithilfe des Mandrins wird dieser vorsichtig in ein Probengefäß mit Fixierlösung eingebracht.

## Anfertigung von Abrollpräparaten

Wenn keine Bröckelaspersion für die Zytologie gelingt („Punctio sicca“), kann durch vorsichtiges Abrollen des (noch nicht fixierten) Histologiezylinders versucht werden, Zytologieausstriche zu gewinnen. Wenngleich dies selten optimal gelingt, kann ein derart erstelltes Abrollpräparat immer noch zu wertvol-

len Informationen verhelfen, z. B. bei der Darstellung einzelner Blasten bei primärer Myelofibrose (PMF).

### Versand von Probenmaterial für Zytomorphologie

- **Ausstriche**

- Auf ein ausreichendes Trocknen der Ausstriche vor dem Verpacken und dem Versand ist zu achten (mind. 30 min).
- Beschriftete Knochenmark- und Blutausstriche sollten stoßsicher in speziellen Transportbehältern verpackt werden.
- Den Knochenmarkpräparaten sollten – wenn irgend möglich – Ausstriche des peripheren Blutes beigelegt werden. Bei Versand an ein anderes Labor sind ungefärbte Präparate vorzuziehen.

- **Flüssigmaterial**

- Falls am Abnahmeort keine Knochenmarkpräparate hergestellt werden können, sollte Flüssigmaterial für die Zytomorphologie eingesandt werden: jeweils 2–3 ml Knochenmark sowie peripheres Blut; als Antikoagulans ist EDTA zu wählen.
- Cave: Wird fälschlicherweise Heparin zur Antikoagulation verwendet, ist eine morphologische Beurteilung der Pappenheim-gefärbten Präparate unmöglich.
- Achtung: Bei Versand von Flüssigmaterial ist in jedem Fall auf das Einhalten einer kurzen Transportzeit (< 24h, max. 48h) zu achten.

- **Knochenmarkstanze**

- Wird parallel zur Knochenmarkaspiration eine Knochenmarkstanze für die Histopathologie entnommen, sollte der Knochenmarkzylinder in einem Probengefäß mit Fixierlösung versandt werden.
- Es ist empfehlenswert, zuerst die Knochenmarkstanze zu entnehmen und anschließend die Knochenmarkaspiration mit einer anderen Stichrichtung durchzuführen.

- **Probenmaterial für Zusatzdiagnostik**

Sofern weitere Methoden (Immunphänotypisierung, Zytogenetik, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH] oder Molekulargenetik) geplant sind, gilt es Folgendes zu beachten:

- **Chromosomenanalyse:**

- Für Zytogenetik wird mit Heparin antikoagulierte Knochenmark (5–10 ml; 500 I.E. Heparin/ml Knochenmark) benötigt. Die Zugabe von EDTA führt zum Zelltod und macht die Metaphasenkultivierung unmöglich.
- Aufgrund des höheren Anteils maligner bzw. noch teilungsfähiger Zellen wird die Untersuchung bevorzugt an Knochenmark (statt an peripherem Blut) durchgeführt. Nur in Ausnahmefällen (z. B. hoher Blastenanteil im

Blut oder „Punctio sicca“) sollte die Zytogenetik aus dem peripheren Blut versucht werden.

- **Immunphänotypisierung, FISH und Molekulargenetik (PCR):**
- Diese Methoden können sowohl an EDTA- als auch an Heparin-Material durchgeführt werden (► Tab. 1.4).

## Merke

**M!**

### Allgemeine Transportbedingungen

Das Material sollte ungekühlt bei Raumtemperatur innerhalb von 24 (–48) h zugestellt werden.

## 1.2.7 Lymphknotenpunktion

Zur Abklärung einer Lymphadenopathie wird i. d. R. eine komplette (chirurgische) Lymphknotenbiopsie angestrebt. Feinnadelpunktionen aus einem Lymphknoten werden nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt, sollen aber noch der Vollständigkeit halber erläutert werden (siehe im Speziellen Kap. 5).

Die desinfizierte Haut über dem Lymphknoten wird gestrafft, und man geht mit einer 1er-Nadel auf gut ziehender Spritze elastisch durch die Haut in das Lymphknotengewebe. An mehreren Stellen wird unter leichter Veränderung der Nadelrichtung aspiriert und die Spritze unter Sog aus dem Knoten heraus in die Subkutis gezogen, wo die Aspiration nachlässt und die Nadel ohne Sog aus der Haut gezogen wird. Die Ausbeute der Biopsie befindet sich in der Punktionsnadel, wird auf einem Objektträger ausgeblasen und mit einem Deckgläschen ohne Druckaufwand ausgestrichen. Die Färbung erfolgt wie bei einem Blutausschlag.

## 1.3 Diagnostischer Stufenplan

Aus den oben dargelegten Gründen lassen sich folgende Richtlinien für den Diagnosegang bei Blutbildveränderungen ableiten:

### 1. Quantitative Bestimmung der peripheren Blutwerte

Diese steht am Anfang der Diagnostik und sollte bei jeder Erstvorstellung eines Patienten erfolgen. Hierzu zählt die Bestimmung von Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten. Dies empfiehlt sich auch als Basis für spätere Verlaufsuntersuchungen, da die Normbereiche der peripheren Blutwerte breiten individuellen Schwankungen unterworfen sind (► Tab. 1.2).

### 2. Bestimmung des Differenzialblutbildes

Bei allen quantitativen Veränderungen der Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten folgt die sorgfältige Auswertung des Differenzialblutbildes.

- **mono- und polynukleäre Zellen:**

Zellen mit einem ungegliederten Kernkörper werden als mononukleäre Zellen bezeichnet – im Unterschied zu solchen mit mehreren Kernteilen (= polynukleäre Zellen).

- **Zuordnung mononukleärer Zellen:**

Die Unterteilung der mononukleären Zellen erfolgt nach ihrer Herkunft in lymphatische Zellen, Monozyten und unreife blastäre Zellen, die sonst nur im Knochenmark vorkommen. Wenngleich die Zytomorphologie allein oftmals eine Zuordnung z. B. zur myeloischen Reihe ermöglicht, hat diese Methode ihre Grenzen; auch Artefakte können die Beurteilung erschweren. Somit ist oftmals eine eindeutige Zuordnung der Zellen ohne die Ergänzung durch weitere diagnostische Methoden – Zytomorphologie in einem Labor mit hämatologischem Schwerpunkt, Zytochemie und Immunphänotypisierung – nicht möglich.

### Merke

**M!**

#### Indikationen für ein manuelles Differenzialblutbild

- alle unklaren klinischen Symptome
- Lymphknoten- oder Milzvergrößerung
- signifikante Veränderungen
  - des Hb-Wertes
  - der Erythrozytenzahl
  - der Leukozytenzahl
  - der Thrombozytenzahl

### 3. Bewertung der Erythrozytenmorphologie

Diese sollte nach der Begutachtung der Leukozyten erfolgen und darf bei der Beurteilung des Blutausstrichs keinesfalls fehlen. Ein besonderer Stellenwert kommt ihr bei Störungen der Erythrozytenzahl und/oder des Hb-Wertes zu.

### 4. Zytomorphologische Analyse der Zellzusammensetzung des Knochenmarks

Dies ist bei sorgfältiger Beachtung der bisher erzielten Ergebnisse und des klinischen Gesamtbildes der letzte Schritt (► Tab. 2.1 zeigt Referenzwerte für die Zellzusammensetzung eines Knochenmarkaspirats). Es sollten 200 (–500) Zellen differenziert werden. Oftmals werden die Verdachtsdiagnosen durch Untersuchungen aus dem Serum (z. B. Elektrophorese, Immundefixation) oder zytochemische Analysen (Myeloperoxidase, Esterase, Eisenfärbung des Kno-

chenmarks) bestätigt. Eine Knochenmarkuntersuchung ist ferner indiziert, wenn Klinik und Blutbild nicht zu einer eindeutigen Diagnose führen.

## Merke

**M!**

**Beispiele für die Indikation zur Knochenmarkuntersuchung** (► Tab. 1.3)

- periphere Zytopenien: unklare Leukozytopenie, Thrombozytopenie oder Anämie
- Bi-/Panzytopenie (Zytopenie in 2 bzw. 3 hämatopoetischen Reihen)
- Leukozytose, Thrombozytose oder Polyglobulie unklarer Genese
- monoklonale Gammopathie
- Staging bei Lymphomen

## 5. Knochenmark-Histopathologie

Die Indikation besteht seltener als zur Knochenmarkzytologie. Bei einer Indikation zur Knochenmarkhistologie wird i. d. R. parallel Material für die Knochenmarkzytologie gewonnen (► Tab. 1.3).

### • Indikationen bzw. Schwerpunkte der Knochenmark-Histologie

- Knochenmarkprozesse mit fokalen Infiltraten sind oft nur histologisch zu erfassen (z. B. Lymphome ohne leukämische Ausschwemmung, wie Hodgkin-Lymphom oder hochmaligne Lymphome).
- Metastasierung solider Tumoren ins Knochenmark
- Der Grad der Markfibrose ist nur histologisch darstellbar. Dies spielt eine besondere Rolle bei vermuteter oder gesicherter myeloproliferativer Neoplasie (MPN). Auch bei myelodysplastischen Syndromen (MDS) stellt man mitunter eine Knochenmarkfibrose fest.
- Bei Verdacht auf eine aplastische Anämie ist die Knochenmarkhistologie zur Beurteilung der Zellularität und Sicherung der Diagnose unbedingt notwendig.

## 6. Immunphänotypisierung

Die Immunphänotypisierung anhand der multiparametrischen Durchflusszytometrie erlaubt eine Differenzierung der verschiedenen Zellpopulationen auf der Basis des Zelldurchmessers, der Granularität und der Antigenmuster auf der Zelloberfläche und im Zytoplasma. Diese Proteinstrukturen können durch monoklonale Antikörper gebunden werden. Mittels Fluoreszenzmarkierung der Antikörper ist dann eine laserunterstützte Detektion möglich. Mehrere Hunderttausend Zellen können in kürzester Zeit untersucht werden, sodass eine hohe Sensitivität ermöglicht wird. Es empfiehlt sich, bereits auf der Basis der zytomorphologischen/zytochemischen Befunde das Antikörperpanel für den jeweiligen Fall auszuwählen.



**Merke**

**M!**

**Leistungsspektrum der Immunphänotypisierung in der hämatologischen Diagnostik**

- Unterstützung der Morphologie bei schwierig auswertbarem Material (z. B. Quantifizierung der Myeloblasten bei Patienten mit hypozellulärem Knochenmark und MDS)
- Klärung der Linienzugehörigkeit bei akuten Leukämien
- Klärung des Reifegrads und der Subtypen bei B- und T-Linien-ALL
- Diagnose und Linienzuordnung bei Lymphomen der B- und T-Zellreihe; Zuordnung zu einer bestimmten Lymphomentität bei charakteristischen Immunphänotypen (z. B. CD5-Koexpression und Expression von CD23 bei B-CLL)
- Bestimmung des Immunphänotyps bei geplanter Therapie mit monoklonalen Antikörpern (z. B. Expression des B-Zell-Antigens CD20 als Voraussetzung für den Einsatz von Anti-CD20-spezifischen Antikörpern bei Lymphomen der B-Zell-Reihe)
- zur Diagnose einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH)
- Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) für sensitive Verlaufsdiagnostik, etwa bei akuten Leukämien (AML, ALL), Plasmazellmyelom oder chronischer lymphatischer Leukämie (B-CLL)
- Bestimmung des Immunstatus bzw. der Lymphozytensubpopulationen bei Verdacht auf einen Immundefekt oder bei HIV-Infektion
- Monitoring der Immunrekonstitution nach Chemotherapie oder nach allogener/autologer Stammzelltransplantation

**7. Genetische Diagnostik**

• **Zytogenetik**

Anhand von Chromosomenbänderungsanalysen wird der gesamte Chromosomenbestand einer Zelle abgebildet. Die Metaphasenkulturen verlangen die Probenvorbereitung mit dem richtigen Antikoagulans (Heparin) und kurze Versandzeiten (24–48 Stunden) bei Raumtemperatur. Für die Durchführung der Metaphasenkulturen werden vitale Zellen benötigt. Die Auswertung geschieht auf lichtmikroskopischer Basis.

**Merke****M!****Einsatzmöglichkeiten der Zytogenetik**

- Sicherung der hämatologischen Entität (z. B. *Philadelphia*-positive chronische myeloische Leukämie, CML)
- Aussagen über die Prognose: Beispielhaft ist hier die ungünstige Prognose bei AML mit komplexem Karyotyp (simultanes Auftreten mehrerer klonaler zytogenetischer Veränderungen) anzuführen.
- Basis für Verlaufsuntersuchungen: Die Detektion der zytogenetischen Veränderungen bei Erstdiagnose anhand der Chromosomenanalyse bildet die Basis für die Verlaufsuntersuchung mittels FISH: Hier sind numerische Zugewinne (z. B. Trisomie 8) oder Verluste (z. B. Monosomie 7) sowie strukturelle Chromosomenveränderungen (z. B. 5q-Deletion) zu nennen, für welche Interphase-FISH-Sonden verfügbar sind.

- **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)**

Mit verschiedenen Methoden der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (z. B. Interphase-FISH) lassen sich submikroskopische zytogenetische Veränderungen erkennen. Diese Techniken beruhen auf der komplementären Basenpaarung mit fluoreszenzmarkierten genetischen Sonden und werden ergänzend zur Chromosomenbänderungsanalyse eingesetzt.

**Merke****M!****Potenzial der FISH-Technik für die hämatologische Diagnostik**

- problemlose Auswertbarkeit von 100–200 Zellen (bei bestimmten Techniken bis 500 Zellen)
- Durchführbarkeit an avitalen Zellen, Interphasekernen
- rasche Durchführbarkeit in wenigen Stunden bei Verwendung entsprechender Hybridisierungsprotokolle
- Nachweis bestimmter zytogenetischer Aberrationen bei speziellen Fragestellungen (z. B. einer Translokation  $t(15;17)(q22;q12)/PML-RARA$  bei Verdacht auf eine akute Promyelozytenleukämie)
- Validierung schwieriger Befunde in der Chromosomenanalyse mittels sog. 24-Farben-FISH auf Metaphasen

### • Molekulargenetik

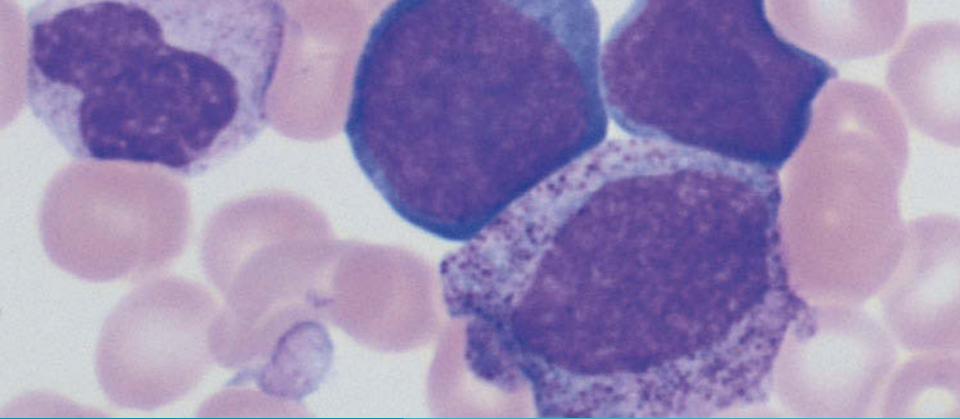
Die Molekulargenetik beruht auf Techniken der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) und der Sequenzierung. Anhand der PCR werden kürzere, genau definierte DNA- bzw. RNA-Stränge mithilfe spezifischer Primer amplifiziert. Verschiedene Techniken wurden in die hämatologische Diagnostik eingeführt (z. B. konventionelle PCR mit Darstellung der Genprodukte in der Gelelektrophorese, Verwendung fluoreszenzmarkierter Sonden bei der Real-Time-PCR oder schmelzpunktbasierte PCR, in den letzten Jahren zunehmend Hochdurchsatz-Verfahren, Next Generation Sequencing (NGS, häufig mit Gen Panels und verbesserter Sensitivität im Vergleich zur Sanger-Sequenzierung).

### Merke

### M!

#### Vorzüge der verschiedenen PCR-Techniken in der hämatologischen Diagnostik

- qualitativer Nachweis von Mutationen
- genaue Charakterisierung der Mutationen, z. B. der Bruchpunkte bei der *BCR-ABL1*-Genfusion bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML), auch als Basis für die weitere Verlaufsdagnostik
- parallele Sequenzierung vieler Gene mittels Gen Panels und NGS
- sensitiver Mutationsnachweis im Verlauf der Erkrankung (minimale residuelle Resterkrankung, MRD), z. B. unter Therapie der CML mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib
- rasche Durchführbarkeit innerhalb weniger Stunden bis Tage



## **Kapitel 2**

### **Normale Zellen des peripheren Blutes und der blutbildenden Organe**

- |     |  |    |
|-----|--|----|
| 2.1 | Einzelne Zell-<br>elemente der<br>Hämatopoese                                    | 48 |
| 2.2 | Zellzusammen-<br>setzung des<br>Knochenmarks<br>und Prinzipien der<br>Auswertung | 72 |

## 2 Normale Zellen des peripheren Blutes und der blutbildenden Organe

### 2.1 Einzelne Zellelemente der Hämatopoese

#### 2.1.1 Unreife rote Vorstufen: Proerythroblasten und basophile Erythroblasten

##### Proerythroblasten

Diese stellen die unreifsten Zellen der erythrozytenbildenden Reihe (Erythropoese) dar (► Abb. 2.1). Aufgrund der Größe (um 20 µm), der dichten Kernstruktur und des tiefblauen schmalen, homogen wirkenden Zytoplasmasaums mit einer Aufhellungszone ist die Abgrenzung gegen Myeloblasten (Kap. 2.1.3) und so die Zuordnung zur roten Zellreihe möglich. Ihre Teilungsprodukte sind die basophilen Erythroblasten.

##### Basophile Erythroblasten

Diese früher als Makroblasten bezeichneten Zellen haben ähnliche Charakteristika wie die Proerythroblasten, jedoch kleinere Kerne. Im Vergleich zu den Proerythroblasten ist das Kernchromatin etwas gröber und der Kerndurchmesser geringer.

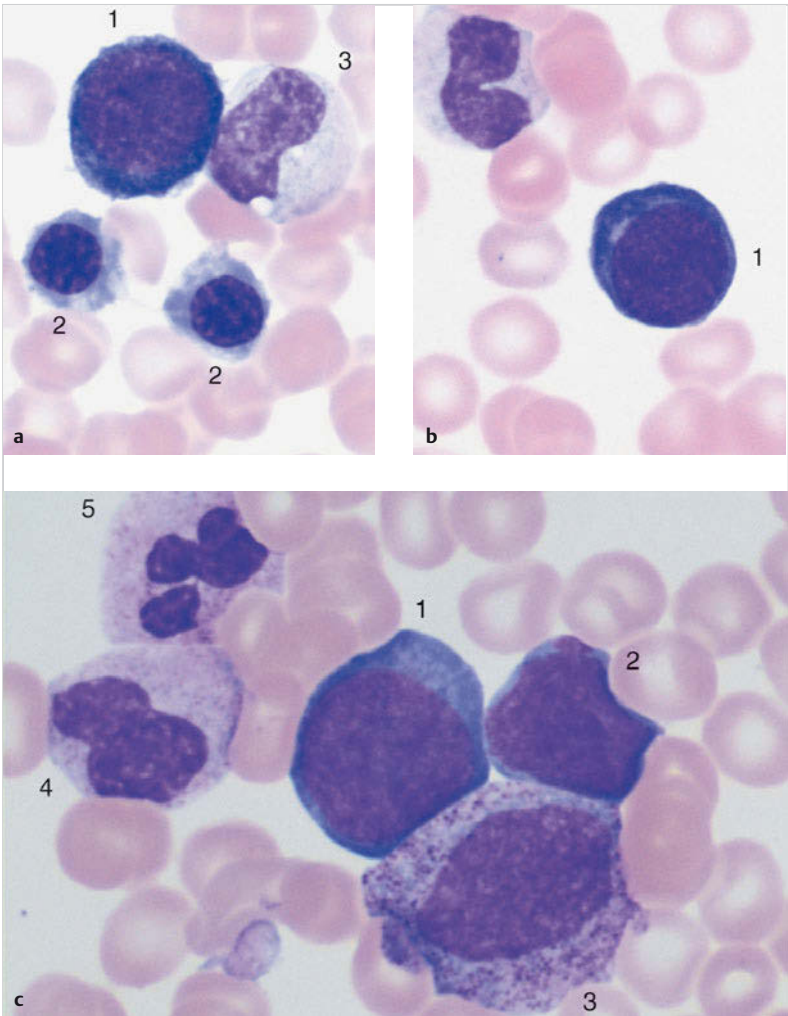
Die Ausreifung der roten Reihe erfolgt in enger Verbindung mit Makrophagen (transformierte Monozyten), die ausgestoßene Kerne von Erythroblasten und Eisen gealterter Erythrozyten durch Phagozytose speichern und an junge Zellen weitergeben.

##### Diagnostische Bedeutung

Proerythroblasten sind nur unter pathologischen Bedingungen im Blut anzutreffen (extramedulläre Blutbildung, Störung der Knochenmark-Blut-Schranke durch Tumormetastasen, Kap. 4.3.5, oder akute Erythroleukämie, Kap. 3.2). In diesen Situationen kommt es auch zum Auftreten von basophilen Erythroblasten; in Ausnahmefällen können sie vereinzelt bei einer Anämieregeneration ausgeschwemmt werden: etwa nach schweren Blutungen oder bei Überwindung einer Vitaminmangelsituation, Kap. 4.4.1).

##### Info

Rote Blutbildung erfolgt normalerweise nur im Knochenmark.



**Abb. 2.1 Frühe Erythropoese.**

- a** Die früheste Vorstufe der Erythrozyten ist der große dunkle Proerythroblast mit lockerem Kernchromatin (1). Unten 2 orthochromatische Erythroblasten (2) und oben ein Metamyelozyt (3).
- b** Proerythroblast (1).
- c** Proerythroblast (1) neben Myeloblast (2) (Kap. 2.1.3), unten ein Promyelozyt (3). Links oben ein Metamyelozyt (4) und ein segmentkerniger neutrophiler Granulozyt (5).

## 2.1.2 Reife rote Vorstufen: polychromatische und orthochromatische Erythroblasten und Retikulozyten

### Erythroblasten

Unterhalb der Stufe der basophilen Erythroblasten (► Abb. 2.2a) folgen die polychromatischen und orthochromatischen Erythroblasten. Beide Zellformen haben einen relativ kondensen, runden Kern und homogen graurosa wirkendes Zytoplasma. Vor der Verwechslung von Erythroblasten mit Lymphozyten (► Abb. 2.2) schützt die Beachtung des ganz runden, sehr dichten Erythroblastenkerns und das homogene, unstrukturierte Zytoplasma.

- **polychromatischer Erythroblast:** Darunter versteht man heute die noch teilungsfähige unreife erythropoetische Vorläuferzelle mit graublaustichigem Zytoplasma.
- **orthochromatischer Erythroblast:** Hier handelt es sich um eine teilungsunfähige, stärker hämoglobinhaltige Form mit schon beginnender Rosafärbung des Zytoplasmas. In dieser letzten Form kondensiert der Kern bis zu einem kleinen, schwarzen und strukturlosen Kügelchen, das schließlich ausgestoßen wird.

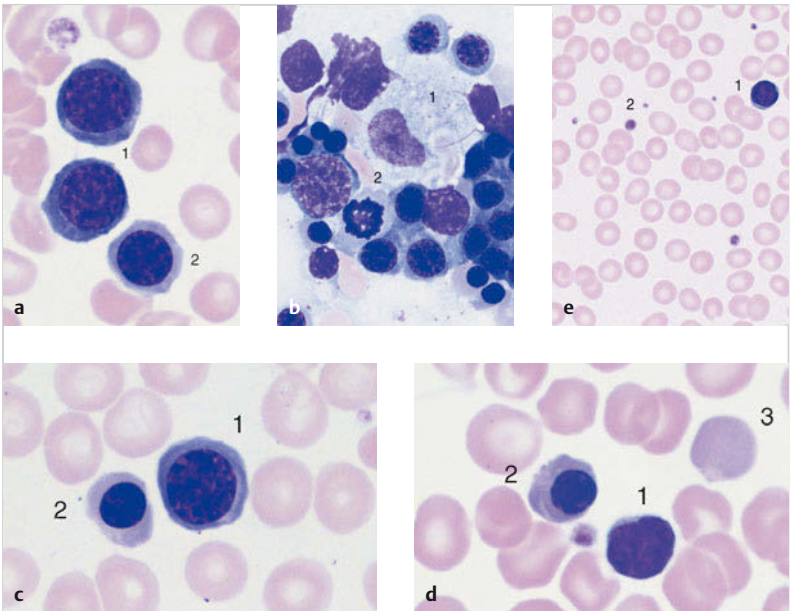
### Retikulozyten

Es zeigt sich nun ein junger kernloser Erythroblast, welcher reich an Ribosomen ist. Die Ribosomen lassen sich durch Spezialfärbungen (Kap. 1.2.3) zu netzartigen Gebilden ausfällen, woher sich die Bezeichnung „Retikulozyten“ ableitet.

### Diagnostische Bedeutung

Poly- und orthochromatische Erythroblasten können bei jeder starken Blutneubildung (also nach Blutungen, Eisenmangel oder Vitaminmangel) in der Kompensations- bzw. Behandlungsphase ins periphere Blut ausgeschwemmt werden. Konstant sind sie bei chronischen Umsatzsteigerungen (Hämolyse) im peripheren Blut anzutreffen. Ist eine gesteigerte Regeneration ausgeschlossen, wäre bei kernhaltigen Vorstufen der Erythropoese im peripheren Blut an 2 weitere Störungen zu denken: extramedulläre Blutbildung bei myeloproliferativen Erkrankungen (Kap. 3.3.3) oder Knochenmarkkarzinosen mit Störung der Knochenmark-Blut-Schranke (Kap. 4.3.5). In den gleichen Situationen sind Retikulozyten (in der Spezialfärbung) über den oberen Referenzbereich vermehrt.

Sie erreichen Extremwerte von zweistelligen Prozentwerten bei akuten Hämolysen und Vitaminmangelzuständen während der Behandlung.



**Abb. 2.2 Kernhaltige Vorstufen der Erythrozyten.**

- a** Zwei basophile Erythroblasten (1) mit kondensem Chromatingerüst und ein polychromatischer Erythroblast (2) mit fast homogenem Kern.
- b** Die Erythropoese organisiert sich im Knochenmark oft um einen Makrophagen (1) mit sehr weitem, hellem Zytoplasma. Um ihn sind verschieden große, polychromatische Erythroblasten gelagert. Erythroblastenmitose (2).
- c** Polychromatischer Erythroblast (1) neben orthochromatischem Erythroblasten (2).
- d** Das Kernchromatin von Lymphozyten (1) und orthochromatischen Erythroblasten (2) ist ähnlich dicht, das Zytoplasma des Erythroblasten aber weiter und ähnelt farblich einem polychromatischen Erythrozyten (3).
- e** Unauffälliges rotes Blutbild mit diskreter Größenvarianz der Erythrozyten. Ein Lymphozyt (1) und einzelne Thrombozyten (2). Die Erythrozyten sind etwas kleiner als der Lymphozytenkern.

### Info

Kernhaltige Vorstufen der Erythrozyten können bei gesteigertem Umsatz in das periphere Blut gelangen.



## 2.1.3 Unreife weiße Vorstufen: Myeloblasten und Promyelozyten

### Myeloblasten

Dies sind die unreifsten Zellen der Granulozytenreihe (► Abb. 2.3). Sie sind als „mononukleäre“ runde bis ovale Zellen durch eine feiner strukturierte „feinretikuläre“ Kernstruktur und ein zarter basophiles und unruhigeres Zytoplasma von Proerythroblasten zu unterscheiden. Auf den ersten Blick können sie auch wie große oder gar kleine Lymphozyten wirken; jedoch hebt die feine Kernstruktur sie davon ab. Im Kern können sich einige zarte Chromatinverdichtungen als Nukleolen abzeichnen. Vereinzelte zarte Azurgranula im Zytoplasma sind möglich.

### Promyelozyten

Sie sind das Teilungsprodukt der Myeloblasten, werden jedoch meist größer als die Mutterzelle. Die Kernreifung bedingt eine etwas derbere Struktur des Chromatins. Der Kern liegt exzentrisch, eine dem Golgi-Apparat entsprechende Aufhellungszone zieht über die Kernbucht. Im weiten basophilen Zytoplasma liegen reichlich dicke Azurgranula, die Peroxidase, Hydrolasen und andere Enzyme enthalten. Diese Granulationen liegen auch über den Kern hin verstreut.

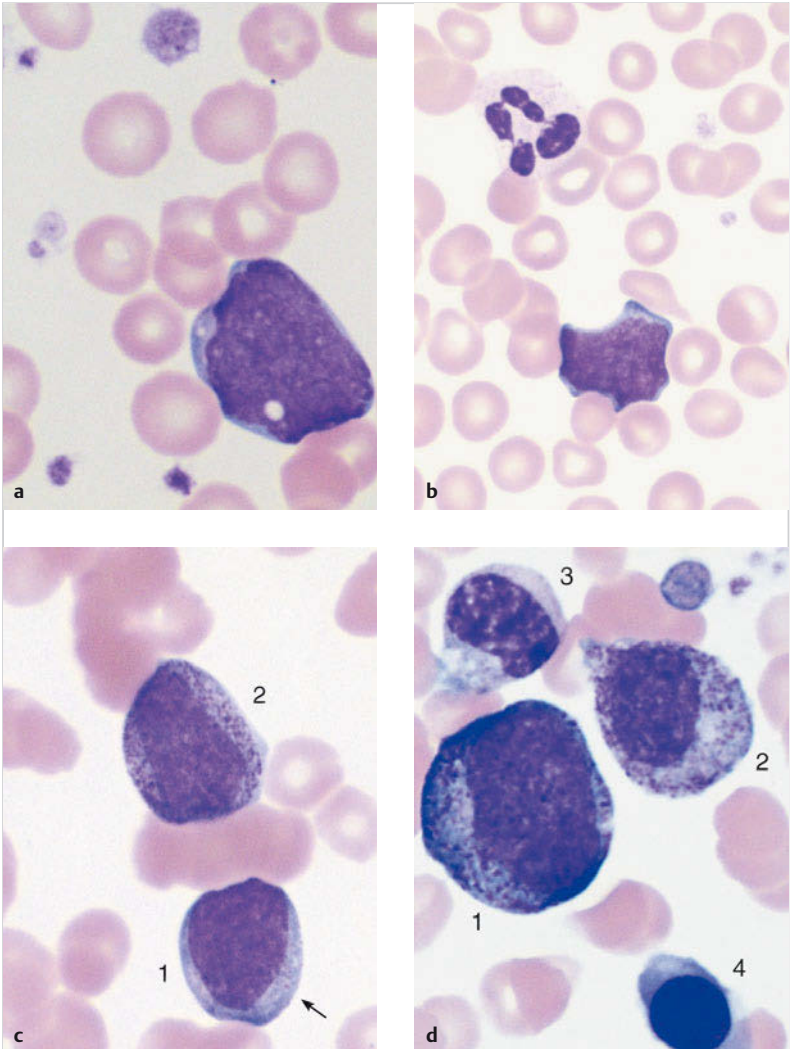
### Diagnostische Bedeutung

Beiden Zellformen – Myeloblasten wie Promyelozyten – begegnet man i. d. R. nur im Knochenmark. Bei stark gesteigerter Granulozytenneubildung können Promyelozyten auch ins Blut gelangen, selten auch Myeloblasten (pathologische Linksverschiebung, Kap. 3.3.2). Auch bei starkem Regenerationsdruck innerhalb der Erythropoese – etwa in der Kompensationsphase verschiedener Anämieformen – können analog den roten Vorstufen unreife Zellen der Granulopoese in die Peripherie mitgerissen werden. Bei einem Knochenmarkbefall durch Metastasen

#### Abb. 2.3 Vorstufen der Granulozyten.

- a Die unreifste Vorstufe der Granulopoese ist der Myeloblast, der nur unter pathologischen Bedingungen ins Blut gelangt. Großer Myeloblast mit feinretikulärer Kernstruktur und engem, zart basophilem Zytoplasma ohne Granula.
- b Myeloblast neben segmentkernigen neutrophilen Granulozyten (Blutbild bei AML).
- c Myeloblast (1) mit beginnender zarter Azurgranulation (Pfeil) und Promyelozyt (2) mit reichlich dicken Azurgranula, die typischerweise über dem Kern liegen.
- d Großer Promyelozyt (1) neben Myelozyt (2), Metamyelozyt (3) und polychromatischem Erythroblast (4).

eines Tumors ist die Durchlässigkeit der Blut-Knochenmark-Schranke für unreife weiße Vorläuferzellen ebenfalls gesteigert (Zusammenstellung Kap. 4.3.5). Bei manchen akuten Leukämien beherrschen Myeloblasten, selten auch Promyelozyten monoton das Blutbild (Kap. 3.2.3).



### Info

Mononukleäre Zellen („Rundzellen“) mit griebiger, „retikulärer“ Kernstruktur sind keine Lymphozyten, sondern Blasten.

## 2.1.4 Mittelreife weiße Vorstufen: Myelozyten und Metamyelozyten

### Myelozyten

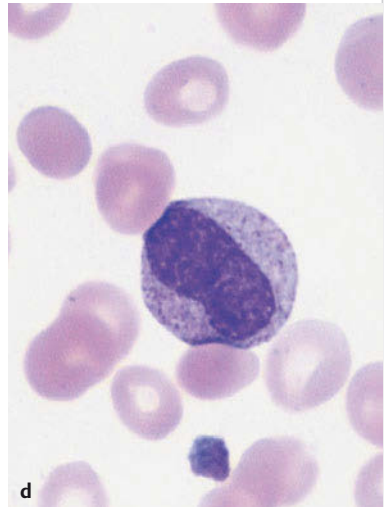
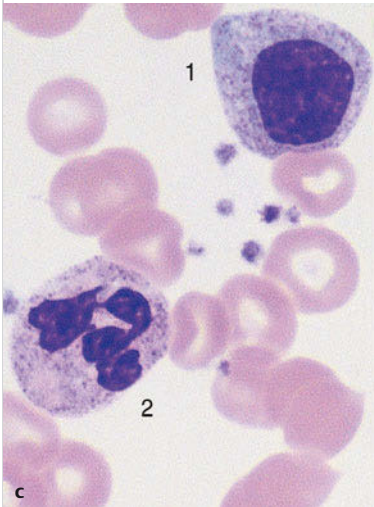
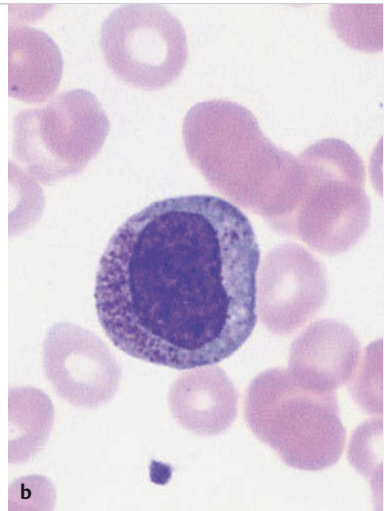
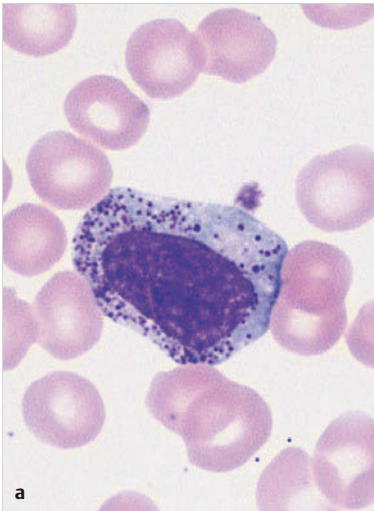
Sie sind das direkte Teilungsprodukt der Promyelozyten und immer deutlich kleiner als diese. Der Kern ist streifig-striemig strukturiert und ovaloid; das Zytoplasma hellt sich auf und bekommt z. T. eine rosa Tönung. Ein spezieller Typ von Granulationen, die nicht mehr rot wie bei Promyelozyten wirken („spezifische Granula“, Peroxidase-negativ), ist diffus im Zytoplasma verteilt. Der Myelozyt hat eine sehr variable Größe, da er wohl 3 verschiedene teilungsfähige Zellstufen umfasst (► Abb. 2.4a, ► Abb. 2.4b, ► Abb. 2.4c).

### Metamyelozyten

Diese Zellen (jugendliche Granulozyten) sind das Produkt der letzten Myelozytenteilung und zeigen weitere Kernreifung durch zunehmende Verdichtungs-zonen, woraus ein geflecktes Muster der Kerne resultiert. Diese ziehen sich langsam auf eine „Bohnenform“ ein und sind leicht verformbar (► Abb. 2.4d). Die Metamyelozyten sind nicht mehr teilungsfähig. Von dieser Stufe an erfolgt nur noch weitere Kernaussreifung durch Kontraktion, sodass die Unterscheidungen (zwischen Metamyelozyten, Stab- und Segmentkernigen) Konventionen wiedergeben, die unterschiedlicher „Reife“ dieser Zellformen entsprechen.

#### Abb. 2.4 Myelozyten und Metamyelozyten.

- a Früher Myelozyt. Das Chromatin ist dichter als beim Promyelozyten. Die Granula liegen nicht über dem Kern (im Mikroskop durch „Spielen“ an der Mikrometerschraube zu erkennen). Blutbild bei Sepsis, daher intensive Granulation.
- b Leicht „gereizter“ Myelozyt (noch relativ basophiles Zytoplasma).
- c Typischer Myelozyt (1) neben segmentkernigem neutrophilem Granulozyten (2).
- d Der Metamyelozyt ist vom Myelozyten durch beginnende Kerneinbuchtung zu unterscheiden.



### Diagnostische Bedeutung

Myelozyten und Metamyelozyten gelangen, wie ihre Vorläufer – i. d. R. nur bei gesteigerter Neuproduktion – in entsprechenden Reizzituationen (speziell Infekte; Übersicht über mögliche Auslöser Kap. 3.3.2) ins periphere Blut; hier sind sie dann allerdings häufiger anzutreffen als Myeloblasten und Promyelozyten.

#### Info

Myelozyten und Metamyelozyten erscheinen auch bei schweren reaktiven Zuständen im Blut.

### 2.1.5 Reife neutrophile Zellen: stab- und segmentkernige neutrophile Granulozyten

#### Stabkernige neutrophile Granulozyten

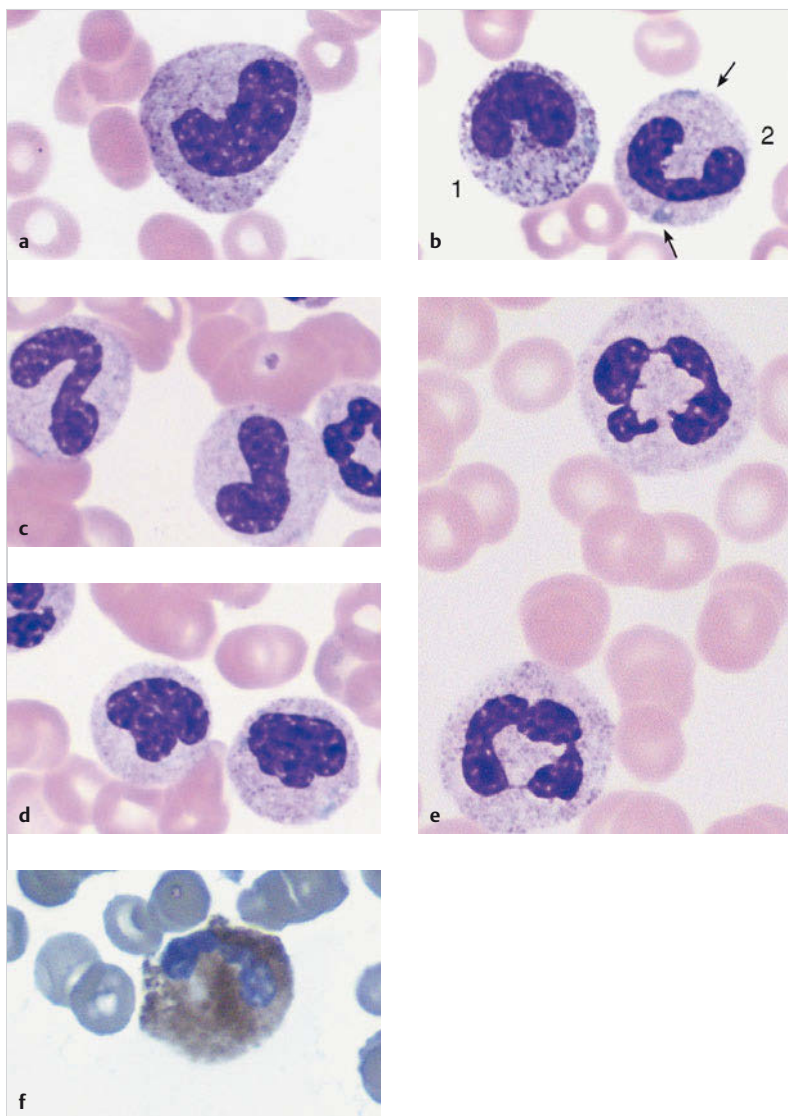
Oftmals ist die Abgrenzung von den Metamyelozyten schwierig. Man sollte von einem Stabkernigen sprechen, wenn alle Abschnitte des Kerns ungefähr die gleiche Breite nach Art eines Bandes haben („Band Neutrophils“). Beginnende Einschnürungen sind möglich, sollen aber nie tiefer als  $\frac{2}{3}$  des Kerndurchmessers sein (► Abb. 2.5a, ► Abb. 2.5b, ► Abb. 2.5c, ► Abb. 2.5d).

#### Segmentkernige neutrophile Granulozyten

Als Endstufe der Myelopoese entstehen die neutrophilen Granulozyten in fließendem Übergang aus den stabkernigen Granulozyten ohne weitere Teilungen durch zunehmende Kernkontraktion (► Abb. 2.5e, ► Abb. 2.5f). Die Kernsegmente sind schließlich an einer oder mehreren Stellen nur noch durch dünne Chromatinbrücken ( $\leq \frac{1}{3}$  des durchschnittlichen Kerndurchmessers) ver-

#### Abb. 2.5 Neutrophile Granulozyten.

- a Übergangsform zwischen Metamyelozyt und stabkernigen Granulozyten.
- b Intensiv granulierter stabkerniger Granulozyt (toxische Granulation) (1) neben stabkernigem Granulozyten (2) mit Döhle-Körperchen (Pfeile).
- c Zwei stabkernige Granulozyten.
- d Stabkernige Granulozyten können auch verklumpt erscheinen.
- e Neutrophile segmentkernige Granulozyten.
- f Neutrophiler segmentkerniger Granulozyt in Myeloperoxidasereaktion (MPO).



bunden. Das Chromatin der Segmente ist dichter als bei den Stabkernigen. Das Zytoplasma variiert von annähernd farblos bis zu zartem Rosa oder Violett. Granula sind reichlich vorhanden, aber oft kaum sichtbar.

Die Anzahl der einzelnen Segmente ist umso höher, je älter die Zellen sind. Die Zahl der Segmente variiert von 2–5 pro Segmentkernigem. Eine Linksverschiebung zu niedrigerer Segmentzahl kann auf eine Aktivierung dieser Zellreihe hinweisen. Eine Übersegmentierung kommt v. a. bei Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäuremangel vor, nach Chemotherapie oder während einer Steroidbehandlung.

## Diagnostische Bedeutung

**Stabkernige** können in geringer Anzahl (bis 2%) im normalen Blutbild ohne pathologische Bedeutung auftreten. Ein höherer Anteil Stabkerniger kann im Sinne einer „Linksverschiebung“ gemäß der Reaktion (Kap. 3.3.2) bewertet werden. **Neutrophile Segmentkernige** stellen den empfindlichsten Indikator für eine funktionsfähige Hämatopoese und die zelluläre Bakterienabwehr dar (► Tab. 1.2). Steigerungen ohne qualitative Linksverschiebung sind kein Beleg für eine Alteration der Knochenmarkfunktion, da Umverteilungen aus nicht zirkulierenden Speichern in die Zirkulation erfolgen können. Zusammen mit qualitativen Veränderungen (Linksverschiebung, toxische Granulation) ist eine Granulozytose jedoch im Sinne einer Knochenmarkaktivierung verschiedener Ursachen zu deuten. Eine Reduktion unterhalb des Referenzbereichs (► Tab. 1.2) muss im Sinne einer möglichen Knochenmarkschädigung oder eines gesteigerten Zellabbaus abgeklärt werden.

### Info

Zunehmende Kernkontraktionen und Einschnürungen; fließende Übergänge zwischen Metamyelozyten, stabkernigen und segmentkernigen Granulozyten.

## 2.1.6 Abbauförmen, spezielle Granulationen, Anhänge neutrophiler Granulozyten und Kernanomalien

### Toxische Granulation

Als toxische Granulation der neutrophilen Segmentkernigen bezeichnet man ein rotviolettcs Hervortreten der sonst stippchenhaften, blassen Granulation, meist auf leicht basophilem Zytoplasmahintergrund. Diese Granulation färbt sich im Gegensatz zu den normalen Granula bei saurem pH (5,4) besonders gut an. Es handelt sich um ein Folgephänomen aktiver Verarbeitung von Bakterien oder Proteinen, das bei schweren Infekten, toxisch-medikamentösen Einwirkungen oder Autoimmunprozessen (z. B. chronische Polyarthritcs) vorkommt. Gleichzeitig finden sich oft Vakuolisierungen als Endphänomen eines Phagozytosevorgangs (speziell bei Sepsis) und sog. Döhle-Körperchen in Form kleiner runder Inseln basophilen Zytoplasmas (speziell bei Scharlach, aber auch bei allen schweren Infekten und toxischen Einflüssen möglich) (► Abb. 2.6a, ► Abb. 2.6b).

### Verminderte Granulation

Mangel (= Hypogranulation) oder völliges Fehlen der Granulation der Neutrophilen ist Zeichen schwerer Reifungsstörungen (z. B. bei myelodysplastischem Syndrom, MDS, oder akuter myeloischer Leukämie, AML) und gilt als Dysplasiezeichen.

### Pseudo-Pelger-Anomalie der Granulozyten

Als Pelger-Anomalie bezeichnet man nach ihrem Erstbeschreiber eine hereditäre Segmentierungsanomalie der Granulozyten, die zu kugelförmigen, stabförmigen oder zweisegmentigen Kernen führt. Ohne Heredität (dann als Pseudo-Pelger-Formen oder pelgroidc Granulozyten bezeichnet) weist diese Störung auf einen schweren infektiös-toxischen Reizzustand oder auf MDS hin (► Abb. 2.6c). Auch bei AML treten Pseudo-Pelger-Zellen auf.

### Kernanhänge

Diese sollten nicht mit sehr kleinen Segmenten verwechselt werden. Es handelt sich um winzige Chromatinteilchen, die über eine dünne Brücke mit dem Hauptkern verbunden bleiben und somit wie ein Trommelschlägel („Drumstick“, ► Abb. 2.6f), ein aufsitzendes Knötchen („Sessile Nodule“) oder ein kleiner Tennisschläger („Racket“) wirken. Ein Anteil von 1–5% zirkulierender Granulozyten mit „Drumstick“ spricht für weibliches Geschlecht, wobei der „Drumstick“ einem inaktivierten X-Chromosom entspricht. Für die Ge-



schlechtsbestimmung hat die Suche nach „Drumsticks“ keine Bedeutung mehr, da die genetischen Methoden weit überlegen sind.

Selten trifft man im Blut (häufiger in Exsudaten) auf granulozytäre Abbauformen kurz vor der Zytolyse bzw. Apoptose. Hierbei verlieren die Kernsegmente offenbar die Verbindung untereinander, die Chromatinstruktur der einzelnen, sich abrundenden Kernteile wird dicht-homogen (► Abb. 2.6h).

### Info

Granulationen, Einschlüsse und Anhänge der segmentkernigen neutrophilen Granulozyten (► Abb. 2.6) beachten!

## 2.1.7 Eosinophile Granulozyten

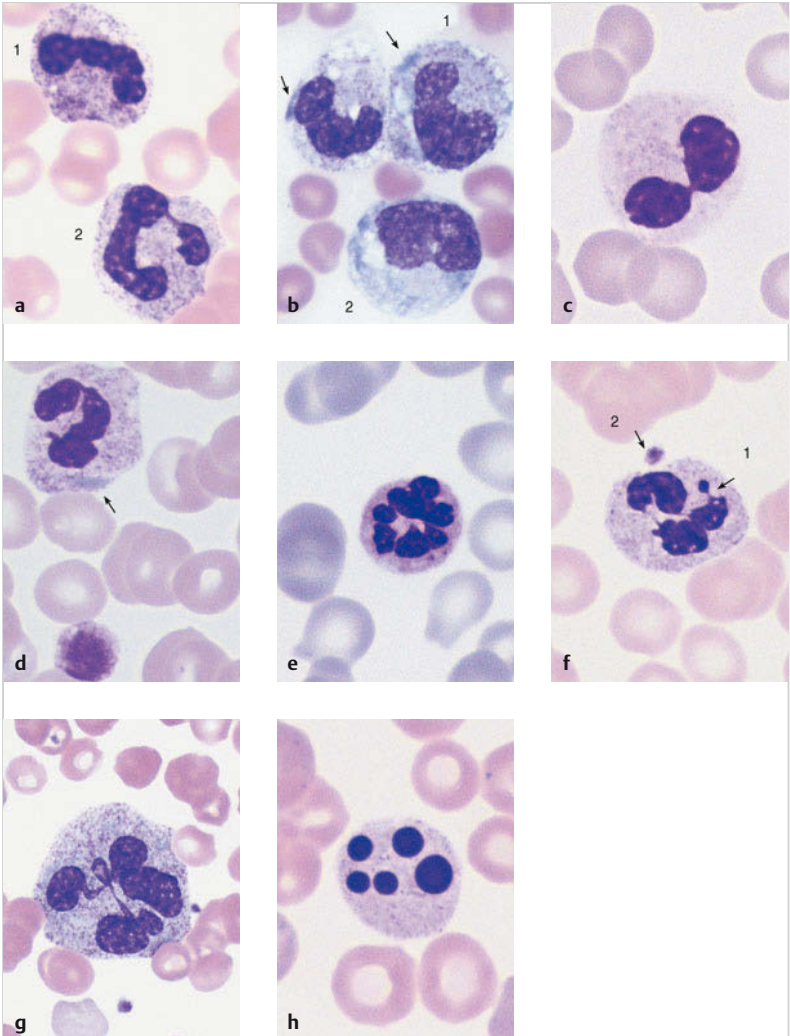
Eosinophile Granulozyten machen, von der gleichen Stammzelle ausgehend, ihre Reifung parallel zu den Neutrophilen durch. Morphologische Abgrenzbarkeit besteht im Knochenmark frühestens vom Promyelozyten an, der dicke blaurote Granula trägt, die erst vom Metamyelozytenstadium an als zunehmend rotgoldene Kugeln das Zytoplasma dicht füllen (► Abb. 2.7a, ► Abb. 2.7b, ► Abb. 2.7c, ► Abb. 2.7d). Die sich in Exsudaten und Sekreten zwischen Eosinophilenansammlungen findenden Charcot-Leyden-Kristalle haben die gleiche chemische Zusammensetzung wie Eosinophilengranula. Der Kern der reifen Eosinophilen weist meist nur 2 Segmente auf.

### Abb. 2.6 Segmentkernige neutrophile Granulozyten – Variationen.

- a** Reaktiver Zustand mit toxischer Granulation der neutrophilen Granulozyten, bei der linken Zelle (1) stärker als bei der rechten Zelle (2) (vgl. mit den „ungereizten“ Zellen, ► Abb. 2.5).
- b** Sepsis mit toxischer Granulation, Zytoplasmavakuolisierung und Döhle-Körperchen (Pfeile) bei stabkernigem Granulozyten (1) und Monozyt (2).
- c** Brillenförmige Pseudo-Pelger-Zelle (bei Virusinfektionen oder bei MDS).
- d** Döhle-artige, basophile Inklusion (Pfeil) ohne toxische Granulation. Zusammen mit Riesenthrombozyten V. a. May-Hegglin-Anomalie.
- e** Übersegmentierter neutrophiler Granulozyt (ab 6 Segmenten). Häufung solcher Zellen bei megaloblastären Anämien.
- f** „Drumstick“ (Pfeil 1) als Anhängsel mit dünner Verbindung zum Kern (korreliert zum X-Chromosom). Angelagerter Thrombozyt (Pfeil 2).
- g** Sehr großer Granulozyt bei Z. n. Chemotherapie.
- h** Abbauform neutrophiler segmentkerniger Granulozyten, wie sie als Artefakt nach längerer Lagerung (> 8 h) vorkommen.

## Diagnostische Bedeutung

Entsprechend ihrer Funktion (Kap. 1.1.2; Reaktion gegen Parasiten und Immunregulation besonders in der Abwehr von Fremdprotein) ist ein Anstieg der Eosinophilen über  $400/\mu\text{l}$  als Indikator für Parasitosen, Allergien etc. (Kap.



3.3.4) zu interpretieren. Eine schwere Eosinophilie ist durch Werte  $\geq 1500/\mu\text{l}$  definiert.

### 2.1.8 Basophile Granulozyten

Basophile Granulozyten reifen analog den Eosinophilen parallel zur Neutrophilenreihe und sind frühestens von der Promyelozytenstufe an durch ihre dicken, schwarzvioletten Granula abgrenzbar (► Abb. 2.7e, ► Abb. 2.7f). Diese überlagern bei der reifen, relativ kleinen Zelle oft brombeerartig die 2 kompakten Kernsegmente; sie sind allerdings durch Wasser leicht löslich und hinterlassen dann blassrosa gefärbte Vakuolen. Nahe verwandt sind die Gewebsmastzellen (bzw. Gewebsbasophile), die nie im Blut erscheinen. Sie tragen unter dicken basophilen Granula einen runden Kern. Eine Toluidinfärbung kann zur Detektion dieser Zellen sehr hilfreich sein; die basophilen Granula sind dann metachromatisch bordeauxfarben.

### Diagnostische Bedeutung

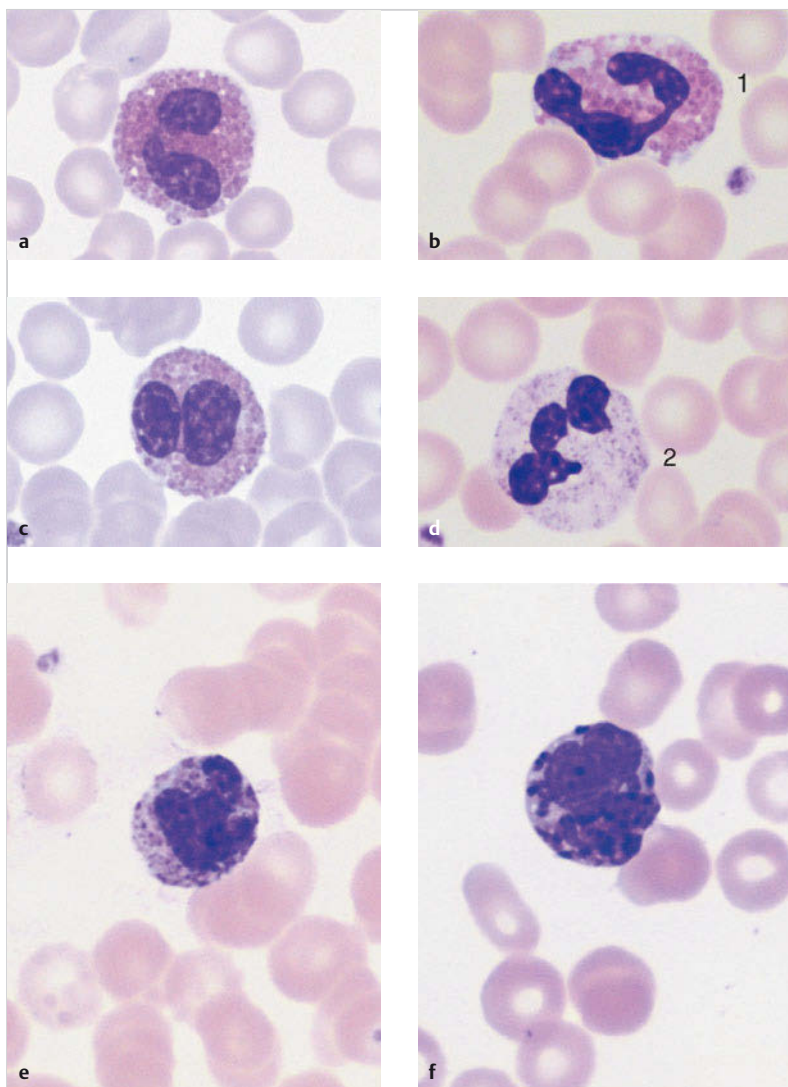
Entsprechend ihrer Rolle bei anaphylaktischen Reaktionen (Kap. 1.1.2) ist ein Anstieg von basophilen Granulozyten v. a. bei Überempfindlichkeitsreaktionen verschiedener Art zu beobachten. Daneben sind sie bei myeloproliferativen Neoplasien (MPNs) gesteigert, insbesondere auch bei *BCR-ABL1*-positiver, chronischer myeloischer Leukämie (CML; Kap. 3.3.3).

#### Info

Kugelförmige Granula füllen das Zytoplasma: eosinophile und basophile Granulozyten.

#### Abb. 2.7 Eosinophile und basophile Granulozyten.

- a Eosinophile Granulozyten mit ihren deutlichen korpuskulären, orangefarbenen Granula.
- b Eosinophile Granulozyten mit ihren deutlichen korpuskulären, orangefarbenen Granula.
- c Eosinophile Granulozyten mit ihren deutlichen korpuskulären, orangefarbenen Granula.
- d Demgegenüber stellen sich die Granula eines neutrophilen Granulozyten nicht kugelig, sondern stippchenförmig dar.
- e Basophiler Granulozyt. Die Granula sind korpuskulär wie beim eosinophilen Granulozyten, aber tiefblau bis violett.
- f Sehr intensive, plumpe Granula eines basophilen Granulozyten (bei myeloproliferativer Erkrankung, MPN).



### 2.1.9 Monozyten

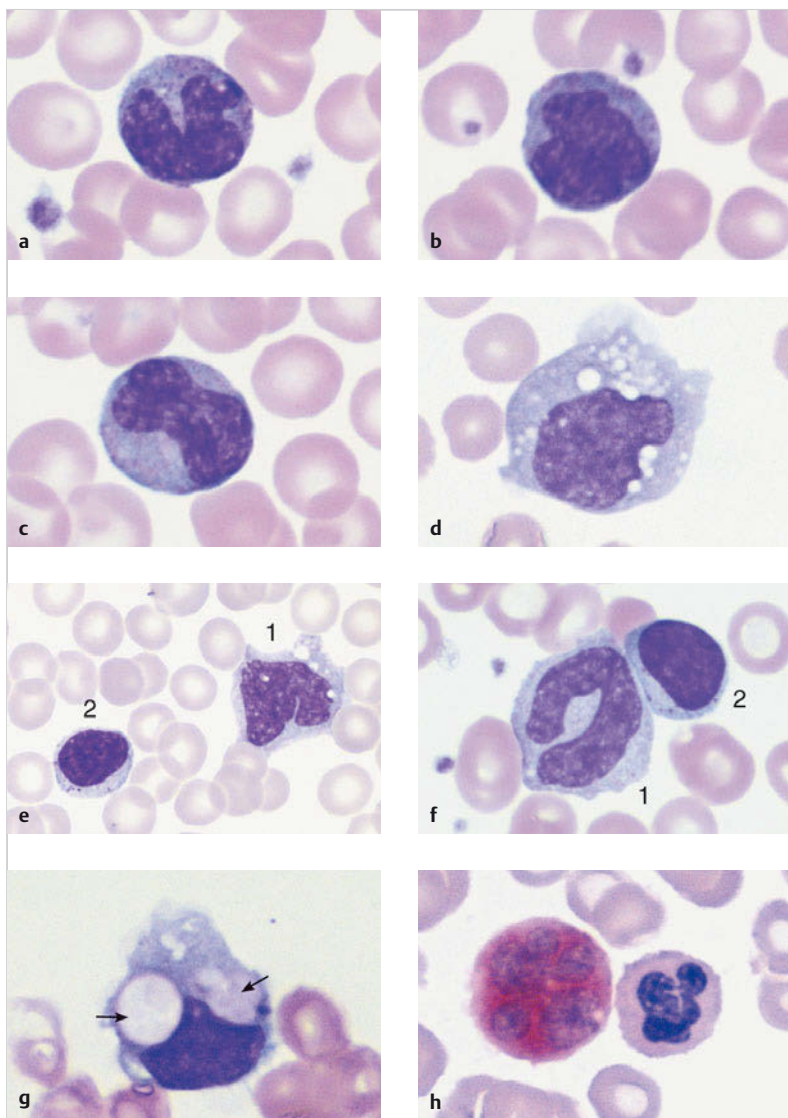
Monozyten entstammen dem Knochenmark und zweigen in ihrer Entwicklungslinie auf frühester Stufe von der granulozytären Reihe ab, ohne dass eindeutige spezifische Vorstufen in der Morphologie sicher fassbar wären (► Abb. 1.1). Die reifen Monozyten sind durch ihre starke Beweglichkeit und Adhäsivität gekennzeichnet. Morphologisch sind sie sehr heterogen. Sie lassen sich gut mit der unspezifischen Esterase anfärben (► Abb. 2.8).

#### Morphologische Struktur

- Der Zelldurchmesser beträgt 20–40 µm.
- Konstantes Charakteristikum ist ein ovaloider Kern, der unregelmäßige Konturen mit Ausstülpungen/Einbuchtungen bis zu pseudopodienartigen Kernlappungen aufweist.
- Die „unruhige“, feinstrukturierte Zeichnung des Kernchromatins der Monozyten ermöglicht eine Abgrenzung zu Myelozyten mit ihrer striemigen/gefleckten Kernchromatinstruktur und zu Lymphozyten mit homogen-kondensierten Kernen.
- Das Zytoplasma der Monozyten ist wechselnd weit, grau-basophil und enthält locker eingestreut feinste rötliche Granulationen, welche oft nur schwer mit dem Auge wahrgenommen werden können. Diese Charakteristika variieren mit der Größe der Zelle stark (welche wiederum von der Ausstrichdicke abhängig ist).

#### Abb. 2.8 Monozyten.

- a Variationsbreite typischer Monozyten mit gelapptem Kern, graublauem Zytoplasma und zarter Granulation.
- b Variationsbreite typischer Monozyten mit gelapptem Kern, graublauem Zytoplasma und zarter Granulation.
- c Variationsbreite typischer Monozyten.
- d Phagozytischer Monozyt mit Zytoplasmavakuolen.
- e Monozyt (1) neben azurgranuliertem Lymphozyt (2).
- f Monozyt (1), der in der Kernform einem stabkernigen neutrophilen Granulozyten ähnelt, aber ein typisch graublaues Zytoplasma zeigt. Lymphozyt (2).
- g Monozyt, der in seinem weiten Zytoplasma 2 Erythrozyten phagozytiert hat (Pfeile) (hier bei Z. n. Stammzelltransplantation).
- h Esterase-Reaktion als Markerenzym der Monozytopoese.



### Diagnostische Bedeutung

- Monozyten sind phagozytierende Abwehrzellen (Kap. 1.1.2). Eine Erhöhung im peripheren Blut kann auf einen Abwehrprozess hinweisen.
- Bei ausgeprägter persistierender und anderweitig ungeklärter Monozytose ( $\geq 1,0$  G/l bzw.  $1000/\mu\text{l}$ ) und Reduktion einer oder mehrerer Zellreihen sind eine chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) oder eine akute myeloische Leukämie mit monozytärer Beteiligung differenzialdiagnostisch zu bedenken (Kap. 3.2).
- Phagozytose von Erythrozyten und Leukozyten (Hämophagozytose) kommt inkonstant bei manchen Virusinfektionen, aber auch bei Autoimmunerkrankungen vor.
- Ursachen für eine Monozytose
  - Infektionen: immer in der Abklingphase akuter Infekte; chronisch speziell bei Endocarditis lenta, Listeriose, Brucellose, Tuberkulose
  - nicht infektiöse Reaktionen, z. B. Kollagenosen, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
  - reaktive Veränderungen bei Neoplasien, z. B. paraneoplastisch bei disseminierten Tumoren, Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Hodgkin-Lymphom
  - bei myeloischen malignen Erkrankungen: CMML, AML mit monozytärer Beteiligung (Kap. 3.2)

#### Info

Monozyten haben ein sehr variables Erscheinungsbild.

### 2.1.10 Lymphozyten (und Plasmazellen)

Folgende **Lymphozytenpopulationen** lassen sich im peripheren Blut abgrenzen:

- **T-Lymphozyten:** ca. 70 % aller Lymphozyten im peripheren Blut. Sie werden ubiquitär, v. a. aber in Lymphknoten, Milz, Knochenmark und den lymphatischen Inseln der Darmschleimhaut gebildet.
- **B-Lymphozyten:** ca. 20 % aller Lymphozyten im peripheren Blut. Sie werden im Knochenmark gebildet.
- **NK- (Natürliche Killer-) Zellen:** ca. 10 % aller Lymphozyten
- Unreife lymphatische Vorstufen gelangen so gut wie nie ins periphere Blut.

### Morphologie der Lymphozyten im peripheren Blut

Im peripheren Blut findet man überwiegend „kleine“ Lymphozyten mit ca. 9 µm Durchmesser mit rundem oder ovalem Kern. Das Chromatin ist dicht-schollig. Zwischen den dichten Chromatinschollen lassen sich wechselnd ausgeprägte Zonen von Aufhellung wie Abbruchlinien erkennen. Nukleolen treten selten hervor. Das Zytoplasma zieht sich eng und zart basophil um den Kern. Wenige Lymphozyten sind punktförmig violett granuliert: Meist handelt es sich um NK-Zellen (► Abb. 2.9).

### Reifungsprozesse der Lymphozyten

Die Lymphozyten machen auf spezifische immunologische Reize hin eine Transformation durch. Die Endstufe der B-Zell-Reifung (in Knochenmark und Lymphknoten) sind Plasmazellen mit oft balkig-radiär strukturiertem Kern und weitem basophilem Zytoplasma. Dazwischen liegen variable Formen „plasmazytoider“ Lymphozyten.

### Diagnostische Bedeutung

Die Normalwerte für Lymphozyten liegen beim Erwachsenen zwischen 1,5 und 4,0 G/l. Sie entsprechen ca. 35 % aller Leukozyten im peripheren Blut. Relative Steigerungen können Ausdruck toxischer oder aplastischer Prozesse sein (Agranulozytose Kap. 3.1.3, aplastische Anämie Kap. 4.3.4), da die lymphatische Reihe derartigen Störungen weniger stark unterliegt.

### Absolute Vermehrung der Lymphozyten (Lymphozytose)

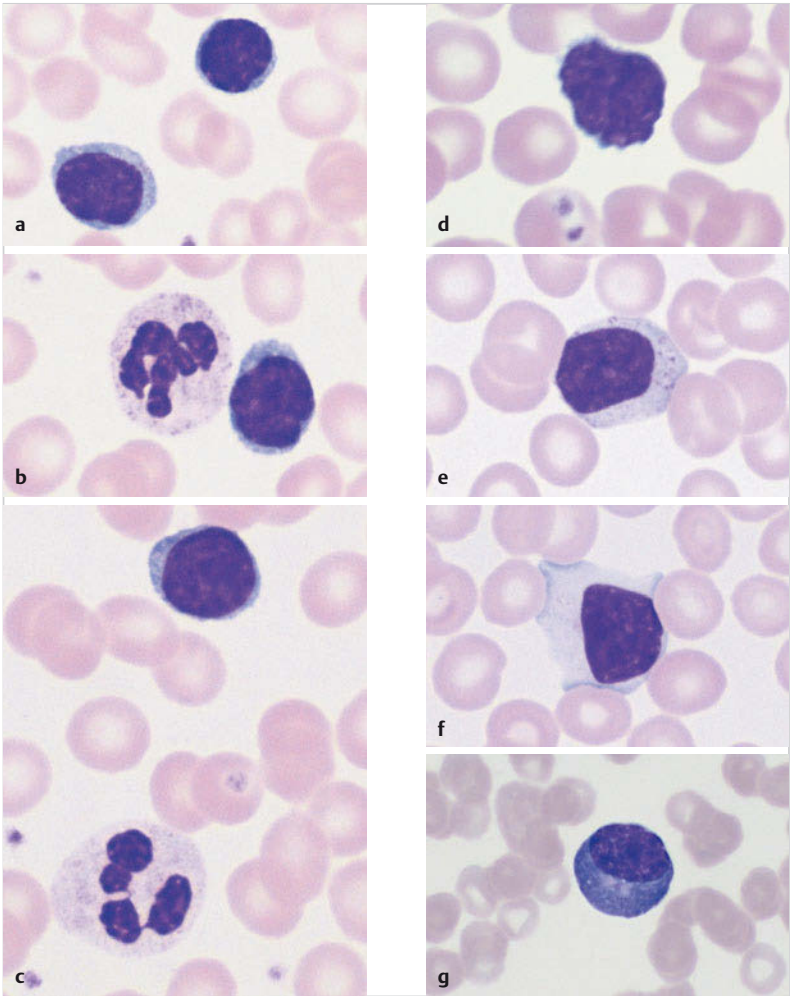
Eine Lymphozytose wird oft zusammen mit Transformation in erster Linie bei viralen Infekten (Kap. 3.1.1) oder lymphatischen Systemerkrankungen (Kap. 3.1.2) beobachtet.

### Verminderungen der lymphatischen Zellen (Lymphozytopenie)

Diese kommen i. d. R. spontan nur bei sehr seltenen kongenitalen Erkrankungen vor (Bruton-Syndrom, Di-George-Syndrom); darüber hinaus gehen manche Systemerkrankungen, z. B. Hodgkin-Lymphom oder ein aktives AIDS (bei HIV-Infektion), mit einer erniedrigten Lymphozytenzahl einher.

Reife Plasmazellen erscheinen kaum im Blut (eine Plasmazellenleukämie ist extrem selten). Plasmazellartige, „plasmazytoide“ Lymphozyten kommen bei viralen Infekten oder Systemerkrankungen vor (Kap. 3.1.1, Kap. 3.1.2).





**Info**

Lymphozyten sind kleine dichtkernige und mäßig variable Rundzellen.

### Abb. 2.9 Lymphozyten.

- a Variationsbreite normaler Lymphozyten (z. T. neben neutrophilen segmentkernigen Granulozyten).
- b Variationsbreite normaler Lymphozyten (z. T. neben neutrophilen segmentkernigen Granulozyten).
- c Variationsbreite normaler Lymphozyten (z. T. neben neutrophilen segmentkernigen Granulozyten).
- d Lymphozyten bei Neugeborenen zeigen z. T. eine irreguläre Kernform und angedeutete Kerneinschnitte/-furchen.
- e Bei Normalpersonen können einige größere und granuliert Lymphozyten vorkommen.
- f Vereinzelt kommt es auch ohne fassbaren Reizzustand zur Entwicklung eines weiten Zytoplasmasaumes.
- g Nach Infektionen sind vereinzelt Plasmazellen im Blutausschlag vorzufinden.

## 2.1.11 Megakaryozyten und Thrombozyten

### Megakaryozyten

Die Megakaryozyten (► Abb. 2.10a) sind im Knochenmark sesshaft. Sie finden sich nur bei pathologischen Prozessen im peripheren Blut: bei myeloproliferativen Neoplasien (MPNs) und akuten Leukämien. Megakaryozyten stellen Riesenkerne von extremer Hyperploidie (durchschnittlich 16-facher Chromosomensatz) dar, die sich durch Endomitosen aufbauen. Eine Steigerung der Megakaryozytenbildung und der Thrombozytenfreisetzung wird über humorale Faktoren bei Thrombozytenbedarf (Blutung, vermehrter Abbau) geregelt. Die Freisetzung der Thrombozyten erfolgt durch Zerfall in Form granulahaltiger Zytoplasmaabschnürungen. Die nackten Megakaryozytenkerne werden phagozytiert.

### Thrombozyten

Erst die reifen Thrombozyten gelangen ins Blut. Sie stellen sich als 1–4 µm große, kernlose Elemente aus zartblauem, sternförmig auslaufendem Zytoplasma mit feiner rötlich-blauer Granulation im Zentrum dar (► Abb. 2.10b, ► Abb. 2.10c, ► Abb. 2.10d). Relativ junge Thrombozyten sind größer und „ausgebreiteter“, ältere wirken als pyknotische Pünktchen.

### Abb. 2.10 Megakaryozyten und Thrombozyten.

- a Megakaryozyten im Knochenmarkausstrich. Das weite Zytoplasma ist fein und wolkig granuliert als Zeichen der beginnenden Thrombozytenknospung.
- b Normale Dichte der zwischen die Erythrozyten gelagerten Thrombozyten mit geringer Größenvarianz.
- c Blutausstriche mit Thrombozytenaggregaten. Wenn bei scheinbarer Thrombozytopenie solche Aggregate beobachtet werden, handelt es sich um eine „Pseudothrombozytopenie“, meist unter Einfluss von EDTA, welches zur Antikoagulation verwendet wird. Wenn sich Bilder wie bei c oder d im peripheren Blut finden, parallel im Citrat die Thrombozyten messen und austreichen.
- d Blutausstriche mit Thrombozytenaggregaten. Wenn bei scheinbarer Thrombozytopenie solche Aggregate beobachtet werden, handelt es sich um eine „Pseudothrombozytopenie“, meist unter Einfluss von EDTA, welches zur Antikoagulation verwendet wird. Wenn sich Bilder wie bei c oder d im peripheren Blut finden, parallel im Citrat die Thrombozyten messen und austreichen.

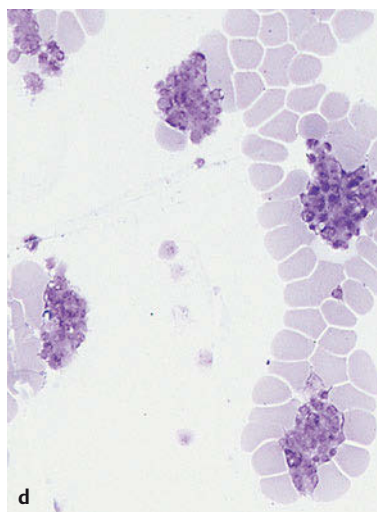
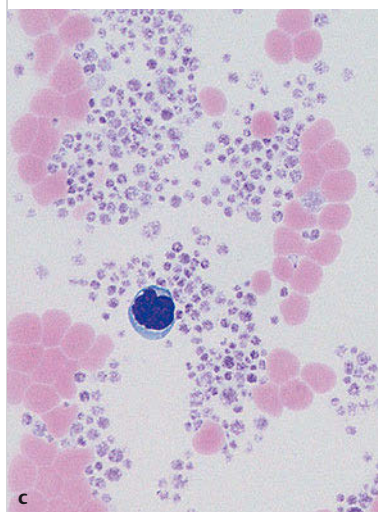
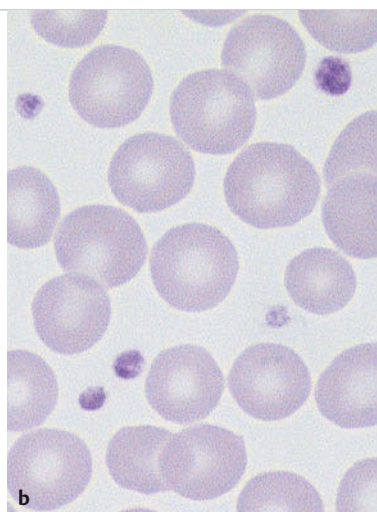
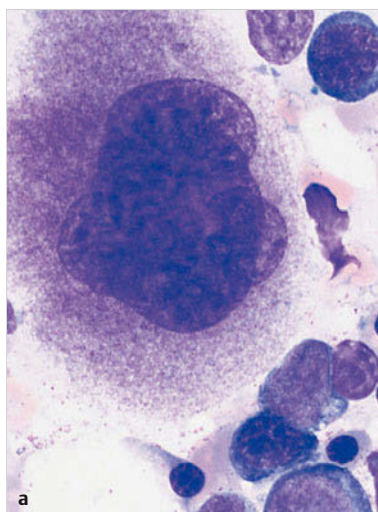
## Diagnostische Bedeutung

Im Ausstrich stößt man normalerweise immer auf zerstreut oder in Gruppen liegende Thrombozyten (mit dem 100er Objektiv pro Blickfeld 8–15 Zellen). Bei schätzender Durchsicht eines Ausstrichs geben sie Anhalt für Vermehrung oder starke Verminderung, was speziell bei der raschen Erkennung akuter Thrombozytopenien relevant sein kann (Kap. 4.7).

Kleine Megakaryozytenkerne gelangen nur bei myeloischen Neoplasien ins periphere Blut (Kap. 3.3.3, ► Abb. 3.25).

### Info

Megakaryozyten erscheinen nie im normalen Blutausstrich, Thrombozyten sind in jedem Blickfeld zu finden.



## 2.2 Zellzusammensetzung des Knochenmarks und Prinzipien der Auswertung

Im Folgenden sollen die Grundzüge der Knochenmarkdiagnostik erläutert werden.

### 2.2.1 Durchsicht des Präparats und Einzelzellanalyse

Die Auswertung des locker ausgestrichenen Knochenmarkbröckels oder Quetschpräparats erfolgt zunächst in großflächiger Durchsicht verschiedener Areale aus mehreren Präparaten. Daran schließt sich eine Einzelanalyse von mindestens 200 Zellen aus 2 repräsentativen Regionen an. Hierbei lassen sich durchschnittlich die in ► Tab. 2.1 dargelegten Normalwerte mit großer Streuung finden.

**Tab. 2.1** Referenzwerte der Zellzusammensetzung im Knochenmark (Aspiration).

Zellpopulation	Mittelwert (%)	± 2 × Standardabweichung
Proerythroblast (E1)	< 1	0 – 3
basophiler Erythroblast (E2)	1	0 – 3
polychromatischer Erythroblast (E3)	2	1 – 4
orthochromatischer Erythroblast (E4)	19	7 – 31
Blasten	2	0 – 4
Promyelozyten	2	0 – 6
Myelozyten	3	0 – 7
Metamyelozyten	9	3 – 15
stabkernige Granulozyten	10	4 – 16
segmentkernige Granulozyten	29	13 – 41
eosinophile Granulozyten	4	0 – 12
basophile Granulozyten	< 1	< 1
Monozyten	< 1	0 – 3
Lymphozyten	13	5 – 21
Plasmazellen	1	0 – 3

Durchschnittswerte der prozentualen Zellverteilung in Knochenmarkaspiraten von 140 gesunden Knochenmarkspendern. Voraussetzung war ein altersentsprechender Zellgehalt. Die Nomenklatur der Zellen entspricht derjenigen, die in diesem Buch ausgeführt ist; differenziert wurden jeweils 200 Zellen. Persönliche Mitteilung und Auswertung von Dr. H. Diem.

## 2.2.2 Kriterien der morphologischen Beurteilung der Knochenmarkausstriche

### 1. Zelldichte

Dieses Kriterium ist für Artefakte sehr anfällig und altersabhängig, wobei der Zellgehalt im Alter physiologischerweise abnimmt. Als Faustregel kann gelten: Der prozentuale Anteil des Fettmarks entspricht ca. dem Alter des Punktierten in Dekaden. ► Abb. 2.11 gibt etwa die normale Zelldichte wieder. Eine Verminderung kann abnahme- und ausstrichbedingt sein, und nur wenn sicher Knochenmarkbröckel ausgestrichen wurden und z. T. vakuolierte Bindegewebsfettzellen überwiegen, ist eine reale Verminderung des Knochenmarkzellmaterials anzunehmen.

- **gesteigerte Zelldichte:** bei allen stark regenerativen Prozessen, ferner bei akuten Leukämien, Polycythaemia vera (PV) oder anderen myeloproliferativen Neoplasien (MPNs)
- **verminderte Zelldichte:** z. B. bei aplastischer Anämie, toxischem Knochenmarkschaden, primärer Myelofibrose (PMF) oder hypozellulärem myelodysplastischem Syndrom (MDS)

### 2. Verteilung der Zellreihen

- **Verhältnis der roten Vorstufen zur weißen Reihe bei Erwachsenen:** Männer: ~1:2; Frauen: ~1:3
- **Verschiebungen zugunsten der Erythropoese:** bei allen regenerativen Anämien (Blutungsanämie, Eisenmangelanämie, Vitaminmangel, Hämolyse), Polyglobulie, PV, bei seltenen pseudoregeneratorischen Störungen wie sideroachrestischen Anämien, und auch beim MDS oder der akuten Erythroleukämie
- **Verschiebungen zugunsten der Granulopoese:** bei allen reaktiven Prozessen (Infektion, Tumorentwehr) bzw. allen malignen Prozessen der weißen Zellreihen (*BCR-ABL1*-positive chronische myeloische Leukämie, CML; oder akute Leukämien)

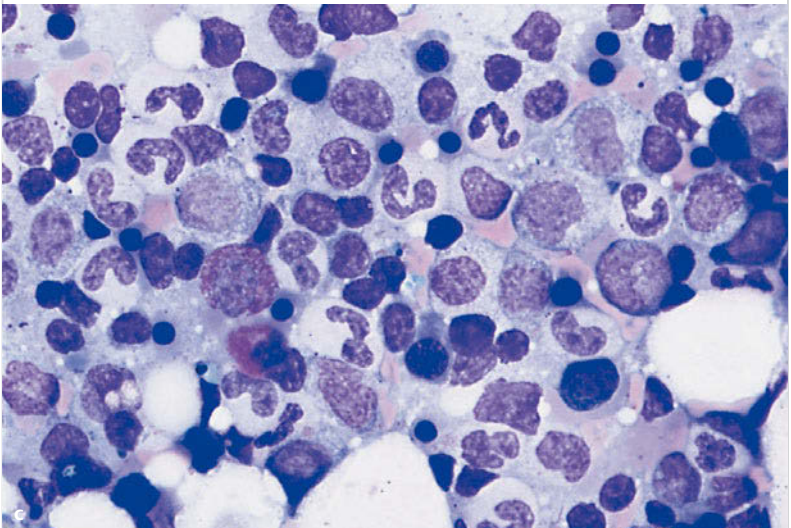
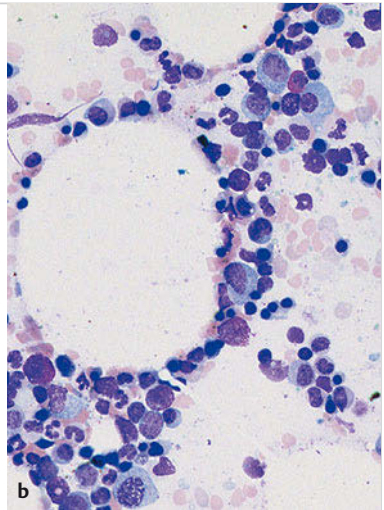
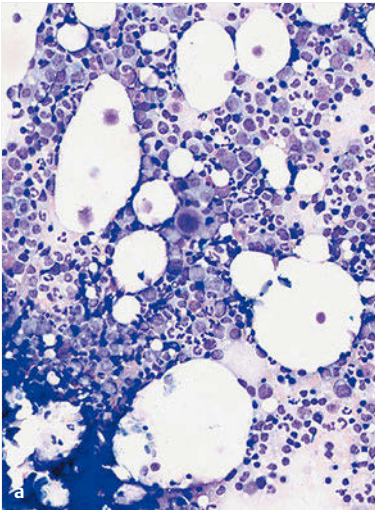
### 3. Verteilung und Zellqualität innerhalb der Erythropoese

In der Erythropoese überwiegen normalerweise polychromatische und orthochromatische Erythroblasten. Proerythroblasten sowie basophile Erythroblasten stellen nur einen geringen Anteil (► Tab. 2.1).

- **Linksverschiebung:** bedeutet auch bei der Erythropoese eine Zunahme der unreifen Formen. Man findet diese bei regenerativen Anämien (außer Hämolyse).
- **Rechtsverschiebung:** Zunahme der orthochromatischen Erythroblasten. Qualitativ kommt es bei  $B_{12}$ - und Folsäuremangel zu typischen Kernauflockerungen der Proerythroblasten und Kernabsprengungen mit Segmentierung der Vorläuferzellen der Erythropoese (megaloblastäre Erythropoese).



Bei megaloblastären Anämien überwiegen atypische Proerythroblasten. Bei Hämolyisen findet sich eine Rechtsverschiebung der Erythropoese mit Nestern von Erythroblasten („Erythrons“).



## Info

Im Knochenmark sind alle hämatopoetischen Zellen „bunt“ gemischt  
(► Abb. 2.12).

#### 4. Verteilung und Zellqualität innerhalb der Granulopoese

- Auch für die Granulopoese gilt das Prinzip, dass die ausgereiften Stadien in der Zellverteilung quantitativ vorherrschen.
- „Linksverschiebung“ bedeutet eine relative Vermehrung unreifer, Rechtsverschiebung eine Vermehrung reifer Zellen gegenüber der Norm.
- Bei reaktiven Prozessen, aber auch bei myelodysplastischen Syndromen, lassen sich Reifungsdissoziationen beobachten. Beispielsweise kann der Kern die Struktur eines Myelozyten haben, das Zytoplasma aber noch starke Basophilie aufweisen.
- Eine Linksverschiebung findet sich bei allen reaktiven Prozessen, aber auch bei malignen hämatologischen Erkrankungen, wie AML oder MDS. Bei akuten Leukämien überwiegen undifferenzierte Blasten, ggf. auch mittelreife Formen.
- Bei einer Agranulozytose finden sich überwiegend Promyelozyten (sog. Promyelozytenmark) bzw. eine fehlende Granulopoese.

#### 5. Zytochemie

- Die Zytochemie erlaubt die Zuordnung von Zellen zur myeloischen (Myeloperoxidase) und monozytären Reihe (unspezifische Esterase) (Kap. 3.2.3, ► Abb. 3.11, ► Abb. 3.12). Somit wird eine Linienzuordnung der Blasten bei akuten Leukämien ermöglicht.
- Dysplasiezeichen können sich beim MDS als sog. „Peroxidasedefekt“ der Granulopoese darstellen.
- Bei Verdacht auf ein MDS sollte immer eine Eisenfärbung an ungefärbten Knochenmarkausstrichen durchgeführt werden (► Abb. 3.17d). Dies ermöglicht die Detektion von Ringsideroblasten.

#### Abb. 2.11 Knochenmarkzytologie.

- a Knochenmarkzytologie von normaler Zelldichte bei jungem Erwachsenen (Ausstrich vom Knochenmarkbröckel rechts unten; Vergrößerung 100-fach).
- b Vermehrter Fettgehalt des Knochenmarks (große Vakuolen) bei normaler Zelldichte der Hämatopoese. So meist bei älteren Patienten.
- c Normale Knochenmarkzytologie in 400-facher Vergrößerung. Die Erythropoese (dichte, schwarze Rundkerne) macht nur ca.  $\frac{1}{3}$  der Gesamtzellzahl aus.



### 6. Qualitative und quantitative Beurteilung der übrigen Zellen

#### • Lymphozyten

- Diese können bei reaktiven Prozessen leicht vermehrt sein; eine stärkere Vermehrung ist verdächtig für eine lymphatische Systemerkrankung. Ihre genaue Typisierung richtet sich nach den Kriterien der Lymphozytenmorphologie (► Abb. 2.9).
- Wenn nur in einem Präparat oder an umschriebener Stelle Lymphozytenvermehrungen vorzufinden sind, kann man physiologische Lymphfollikel im Mark vermuten.
- In Grenzfragen sind die Histologie und die Analyse der Antigenexpressionsmuster der Lymphozyten anhand der Immunphänotypisierung aussagekräftiger.
- Man unterscheidet auf morphologischer Basis typische von atypischen Lymphozyten. Atypische Lymphozyten können weiter in die Kategorien „atypischer Lymphozyt, vermutlich reaktiv“ und „atypischer Lymphozyt, vermutlich maligne“ unterteilt werden. Wenngleich diese Unterteilung nicht die nachgeschaltete Diagnostik ersetzen kann (Immunphänotypisierung, Histologie), erlaubt sie doch eine übersichtliche Darstellung des morphologischen Befunds.

#### • Plasmazellen

Sie sind bei reaktiven Prozessen leicht, beim Plasmazellmyelom stark vermehrt. Auch bei einer HIV-Erkrankung finden sich oftmals auffallende Plasmazellvermehrungen. Eine reaktive Vermehrung von Lymphozyten und Plasmazellen bei gleichzeitiger Zellarmut in den übrigen Reihen kann Zeichen einer aplastischen Anämie sein. Eine Vermehrung von Eosinophilen und Monozyten im Knochenmark ist ebenso zu bewerten wie im peripheren Blut (Kap. 2.1.7).

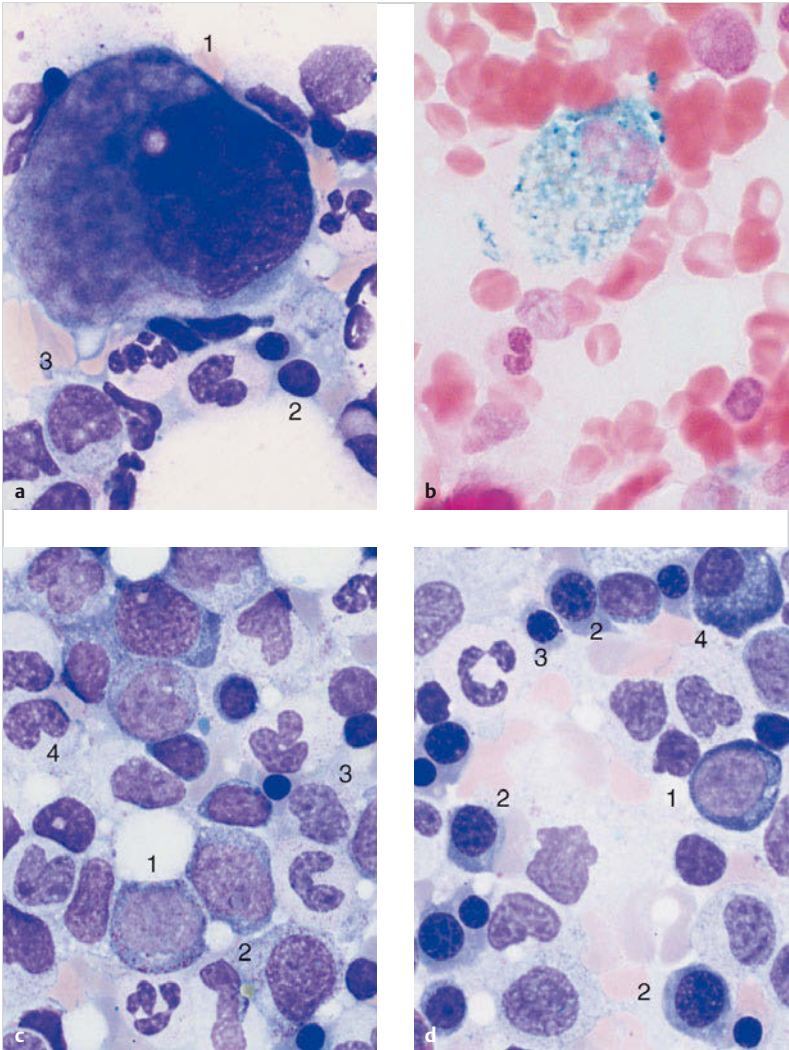
#### • Megakaryozyten

Sie sind bei allen toxischen Einflüssen auf das Knochenmark vermindert; vermehrt finden sie sich bei Zustand nach Blutung, bei Thrombozyten-

#### Abb. 2.12 Normale Knochenmarkbefunde.

- a** Normales Knochenmark: Megakaryozyt (1), Erythroblasten (2) und Myelozyt (3).
- b** Eisenfärbung in der Knochenmarkzytologie: eisenspeichernde Makrophage.
- c** Normales Knochenmark mit leichtem Überwiegen der Granulopoese. Beispiel: Promyelozyt (1), Myelozyt (2), Metamyelozyt (3) und stabkerniger Granulozyt (4).
- d** Normales Knochenmark mit leichtem Überwiegen der Erythropoese. Beispiele: basophiler Erythroblast (1), polychromatische Erythroblasten (2) und orthochromatischer Erythroblast (3). Differenzialdiagnose zur Plasmazelle (4) mit ihrem exzentrisch gelagerten Kern.

umsatzsteigerung (z. B. bei Immunthrombozytopenie, ITP) oder myeloproliferativen Erkrankungen (*BCR-ABL1*-positive chronische myeloische Leukämie, CML; Polycythaemia vera, PV; essenzielle Thrombozythämie, ET). Auch bei Fällen von MDS können sie gesteigert sein.



### Info

Nicht nur die Einzelzelle, sondern ihr relativer Anteil ist für die Knochenmarkdiagnostik relevant.

### 2.2.3 Eisenfärbung der Erythropoese

Über die Berliner-Blau-Reaktion lässt sich bei 20–40% der Erythroblasten der Ferritingehalt in Form von 1–4 kleinen Granula darstellen: „Sideroblasten“.

### Auswertung der Eisenfärbung

- Größere Zahlen von Granula in einem Erythroblasten sprechen für eine Eisenutilisationsstörung (Sideroachresie) – besonders, wenn diese Granula ringförmig den Kern umgeben. Dies ist mitunter beim MDS der Fall („Ringsideroblasten“). Diese sind als Erythroblasten definiert, bei welchen im Minimum 5 Eisengranula mindestens  $\frac{1}{3}$  der Zirkumferenz des Kerns umschließen.
- In der Eisenfärbung stellt sich auch der Eisengehalt von Makrophagen dar; diese speichern es in Form diffuser Niederschläge (► Abb. 2.12b).
- Bei allen äußeren Eisenmangelzuständen ist der Anteil an Sideroblasten und eisenspeichernden Makrophagen vermindert.
- Bei infektiös-toxisch bedingter Eisenverschiebung findet sich eine Erniedrigung des Eisengehalts der Erythroblasten bei gleichzeitig starker Eisensättigung der Makrophagen.
- Bei Hämolysen ist der Eisengehalt der Erythroblasten normal.
- Nur bei idiopathischen oder symptomatischen sideroachrestischen Störungen ist der Eisengehalt der Erythroblasten erhöht (d. h. inkl. megaloblastärer Anämien).

### 2.2.4 Zellen des Knochenmarkstromas

#### Fibroblastische Retikulumzellen

Sie bilden gleichsam ein fest-elastisches Gerüst, in dem die blutbildenden Zellen lagern (► Abb. 2.13a). Sie gelangen daher bei der Aspiration selten in den zytologischen Ausstrich; am ehesten trifft man sie in dichten Zellinseln als Elemente mit faserartig ausgezogenem Zytoplasma und kleinem Kern. In der Eisenfärbung stellen sie sich als eine Gruppe der potenziell eisenspeichernden „Retikulumzellen“ (neben den Makrophagen) dar. Fallen sie quantitativ im ansonsten leeren Mark auf, ist an eine aplastische oder toxische Markstörung zu denken.

## Histiozytäre Retikulumzellen

Dieser Zelltyp ist identisch mit phagozytierenden Makrophagen (► Abb. 2.13b). Sie stellen die hauptsächlichen Speicherzellen des „Gewebeisens“ dar. Da sie kleine Kerne und ein leicht „zerfließendes“ Zytoplasma haben, fallen sie in der panoptischen Färbung nur bei auffälligen Speicherungen, z. B. von Lipiden oder Pigment, auf.

## Osteoblasten

Große Zellen mit weitem exzentrischem Plasma, das sich im Gegensatz zu Plasmazellen ohne perinukleäre Aufhellung unruhig-„wolkig“ und graublau anfärbt (► Abb. 2.13c). Um diese von Plasmazellen abzugrenzen, hilft neben der Größe dabei insbesondere auch, dass in Osteoblasten der Golgi-Apparat inmitten des Zytoplasmas als hellere Zone abzugrenzen ist. Osteoblasten sieht man normalerweise kaum im Knochenmark. Eine Vermehrung von Osteoblasten im Knochenmarkausstrich kann (außer physiologisch bei Kindern) u. U. auf eine Tumordinfiltration an einer anderen Stelle des Knochenmarks hinweisen.

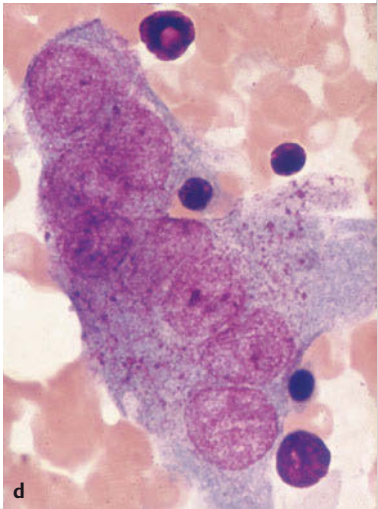
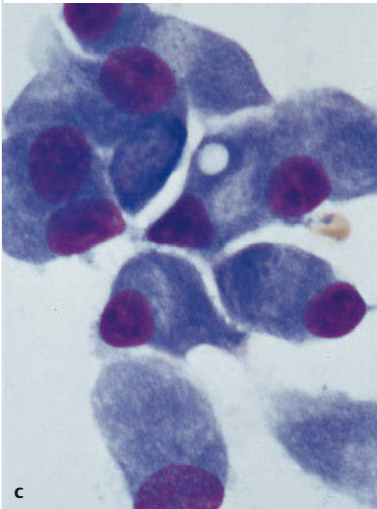
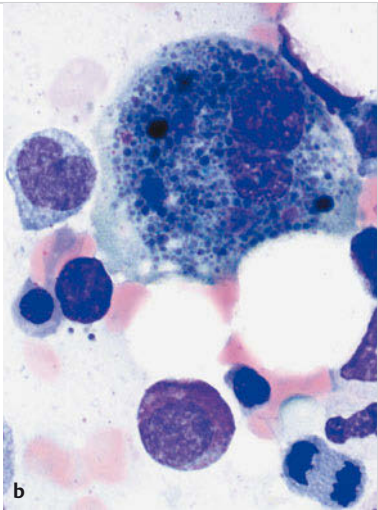
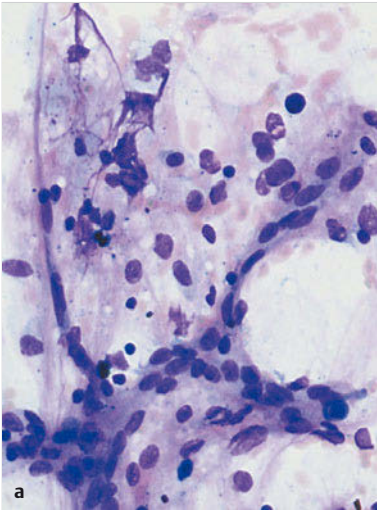
## Osteoklasten

Es handelt sich um vielkernige Synzytien mit weitem graublauem Zytoplasma, das oft eine deutliche feine Azurgranulation aufweist. Normalerweise sind sie im Aspirat extrem selten; sie finden sich meist unter gleichen Bedingungen wie die Osteoblasten. Die Differenzialdiagnose zu Megakaryozyten wird durch die Regelmäßigkeit der runden Kerne und das Fehlen einer Thrombozytenknospung erleichtert. Sie weisen häufig „dreckige“ Zytoplasmagranula auf (► Abb. 2.13d).

Wenngleich die Kenntnis der Zellelemente (Kap. 2.1) und die Berücksichtigung der oben angeführten Kategorien zur Auswertung (Kap. 2.2) die Bewertung von Knochenmarkausstrichen ermöglichen, kann die sichere Diagnose aus dem Knochenmark nur im Gesamtkontext mit den klinischen Daten, der Serumchemie, den peripheren Blutwerten und dem mikroskopischen Differenzialblutbild gestellt werden. Im Folgenden wird den einzelnen Kapiteln ein Schema zum Diagnosegang unter Einschluss dieser Kategorien vorangestellt.

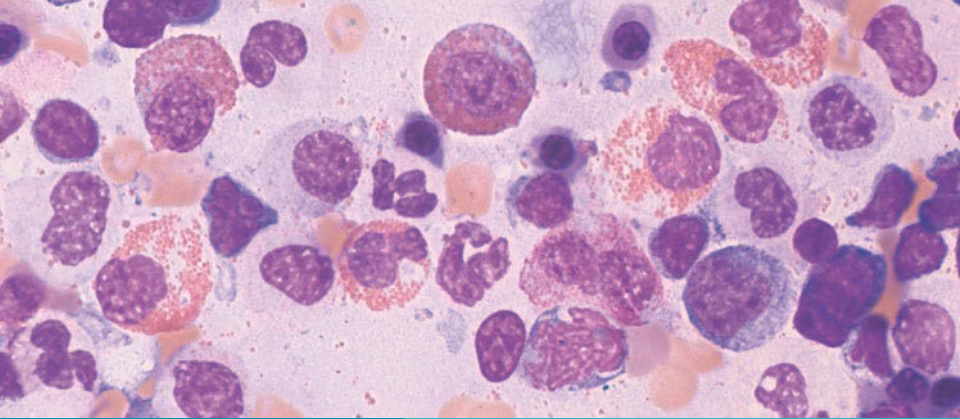
### Info

Zellen des Knochenmarkstromas gelangen nie ins periphere Blut.



### Abb. 2.13 Knochenmarkstroma.

- a** Das Grundgerüst des Knochenmarks wird von spindelförmigen Fibroblasten gebildet (hier Aplasie der Blutbildung nach Therapie eines Plasmazellmyeloms).
- b** Makrophage mit Phagozytose von Kernresten (hier Z. n. Chemotherapie einer akuten Leukämie).
- c** Osteoblasten des Knochenmarks werden in der Zytologie sehr selten angetroffen. Sie unterscheiden sich von Plasmazellen durch lockerere Kernstruktur und „rauchiges“, unruhig basophiles Zytoplasma mit kernferner heller Golgizone im tiefdunklen Zytoplasma.
- d** Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen mit zerfließendem Zytoplasma, häufig Granula im Zytoplasma (im Gegensatz zu Megakaryozyten).



## **Kapitel 3**

### **Störungen der weißen Zellreihen**

3.1	Überwiegen mononukleärer Zellen	84
3.2	Akute Leukämien	122
3.3	Überwiegen polynukleärer (segmentierter) Zellen	153



## 3 Störungen der weißen Zellreihen

Noch immer bewährt sich bei der Befundung von mikroskopischen Bildern eine Einteilung, ob mononukleäre, d.h. einkernige Zellen mit „rund-ovaler“ Form, überwiegen oder ob polynukleäre, also Zellen mit segmentierten Kernen, das Blutbild bestimmen. Dieser erste Eindruck gibt bereits Hinweise für die wahrscheinlichsten Differenzialdiagnosen.

### Merke

**M!**

#### Differenzialdiagnostische Hinweise

##### • Überwiegen rund-ovaler Zellen

- reaktive Lymphozytosen und Monozytosen (Kap. 3.1.1; ► Abb. 3.10)
- lymphatische Systemerkrankungen (Lymphome; akute lymphatische Leukämien, ALL; Kap. 3.1.2, Kap. 3.2.3)
- akute Leukämien (inkl. Blastenphase einer *BCR-ABL1*-positiven CML, Kap. 3.3.3)
- Defizienz der Segmentkernigen (Agranulozytose – aplastische Anämie – myelodysplastisches Syndrom, MDS; Kap. 3.1.3, Kap. 4.3.4, Kap. 3.2.3)

##### • Überwiegen segmentierter Zellen

- reaktive Prozesse (Kap. 3.3.2)
- *BCR-ABL1*-positive CML (Kap. 3.3.3)
- primäre Myelofibrose, PMF (Kap. 3.3.3)
- Polycythaemia vera, PV (Kap. 3.3.3)

### 3.1 Überwiegen mononukleärer Zellen

Die peripheren Blutparameter unterliegen schon beim Gesunden vielen Zufälligkeiten und großen Streubreiten. Fast alle Erkrankungen können mit erhöhten (Leukozytose) oder erniedrigten (Leukozytopenie) Leukozytenzahlen einhergehen (Normwerte und Streubreiten, ► Tab. 1.2). Als diagnostische Leitlinie wird zunächst der Zelltyp evaluiert: Hierbei werden zunächst „mononukleäre“ (= einkernig) den „polynukleären“ (= segmentierter Kern) Zellen gegenübergestellt, was die Differenzialdiagnose zwischen monotonem und buntem Blutbild eröffnet.

Bei einer Dominanz mononukleärer Zellen muss zunächst geklärt werden, ob es sich um lymphatische Zellelemente oder myeloische Blasten handelt. Hierzu dient v.a. die Kernstruktur, die sich bei lymphatischen Zellen fast immer aus dichten Chromatinschollen aufbaut, während sie bei den blastären Zellen akuter Leukämien feinstrukturiert und unruhig wirkt.



### 3.1.1 Reaktive Lymphozytosen

Die große Variabilität und Transformationsfähigkeit lymphatischer Zellen wirkt sich meist in Form von Vergrößerungen des Kerns, mäßiger Auflockerung der Chromatinschollen und v. a. Ausweitung des basophilen Zytoplasmasaums aus (► Abb. 3.1). Die Klinik mit Fieber, Lymphknotenschwellung oder auch einem Exanthem ist zur Erkennung eines lymphatischen Reizzustandes hilfreich. Im Gegensatz zu akuten Leukämien ist die Erythrozyten- und Thrombozytenzahl so gut wie nicht reduziert, die Granulozyten sind zwar relativ reduziert, liegen in den absoluten Werten aber kaum je unter der Normgrenze.

Bei lymphatischen Reizzuständen bestimmen variable, rundkernige Zellen mit dichtem Kern (Virozyten, lymphatische Reizformen) das Blutbild.

### Morphologisch unauffällige Lymphozyten

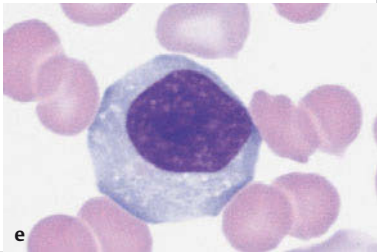
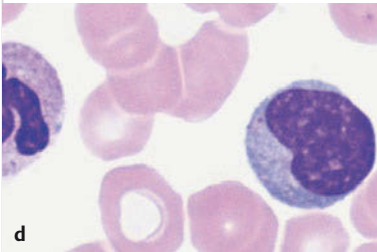
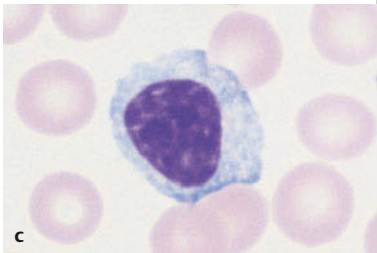
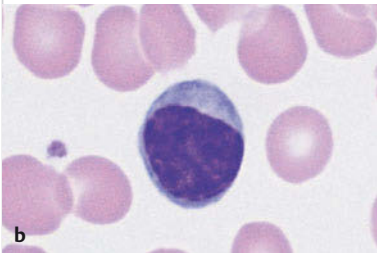
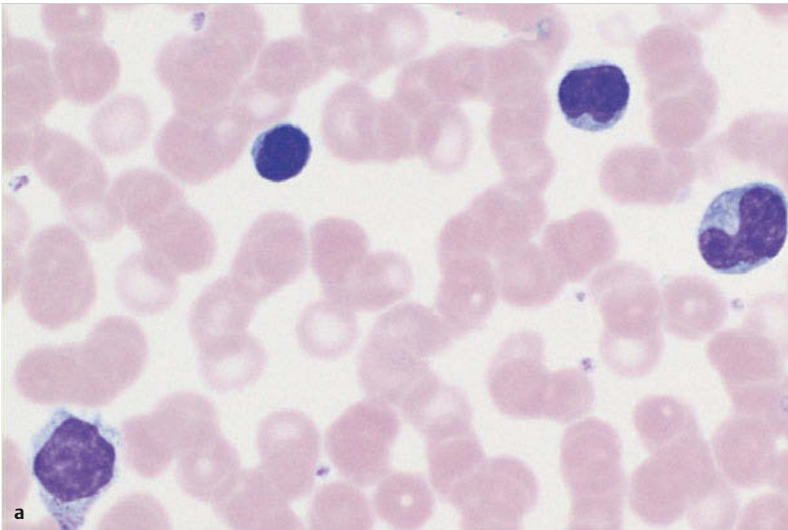
Sie bestimmen bei folgenden Erkrankungen das Blutbild:

- Keuchhusten mit deutlicher Leukozytose und Gesamtlymphozytenzahlen bis zu 20 oder sogar 50 G/l, gelegentlich leichte plasmazytoide Differenzierungstendenz
- infektiöse Lymphozytose als flüchtige fieberhafte und harmlose Infektionskrankung im Kleinkindesalter mit Zellzahlen bis über 50 G/l
- Windpocken, Masern und Brucellose bieten geringer ausgeprägte relative Lymphozytosen bei meist noch normalen absoluten Werten.
- Hyperthyreose und Morbus Addison induzieren relative Lymphozytosen (hierunter versteht man eine normale absolute Lymphozytenzahl bei veränderter Granulozytenzahl).
- Konstitutionell (asthenische Jugendliche) treten relative Lymphozytosen bis ca. 60 % ohne erfindliche Gründe auf.
- absolute Granulozytopenien mit relativen Lymphozytosen (Kap. 3.1.3)
- chronische lymphatische Leukämie (CLL): immer mit absoluter und relativer Lymphozytose, meist hohe Zellzahlen

### Transformierte, „gereizte“ Lymphozyten

„Virozyten“ (neue Bezeichnung: „atypische Lymphozyten, vermutlich reaktiv“) bestimmen das periphere Blutbild als Zeichen der Reaktion bei

- Toxoplasmose in ihrer lymphonodösen Verlaufsform; meist ohne stärkere Gesamtleukozytose,
- Rubeolen, bei denen die Gesamtleukozytenzahl normal oder erniedrigt und so die Lymphozytose meist nur relativ ausgeprägt ist; morphologische Ausprägung als basophile plasmazytoide Zellen bis zu typischen Plasmazellen,



### Abb. 3.1 Lymphatische Reizzustände.

- a Breite Varianz der lymphatischen Zellen bei lymphotropem Infekt (hier Zytomegalie-Virusinfektion). Die Zellen können z. T. an Myelozyten erinnern, das Chromatin ist aber immer dichter.
- b Breite Varianz der lymphatischen Zellen bei lymphotropem Infekt (hier Zytomegalie-Virusinfektion). Die Zellen können z. T. an Myelozyten erinnern, das Chromatin ist aber immer dichter.
- c Breite Varianz der lymphatischen Zellen bei lymphotropem Infekt (hier Zytomegalie-Virusinfektion). Die Zellen können z. T. an Myelozyten erinnern, das Chromatin ist aber immer dichter.
- d Breite Varianz der lymphatischen Zellen bei lymphotropem Infekt (hier Zytomegalie-Virusinfektion). Die Zellen können z. T. an Myelozyten erinnern, das Chromatin ist aber immer dichter.
- e Breite Varianz der lymphatischen Zellen bei lymphotropem Infekt (hier Zytomegalie-Virusinfektion). Die Zellen können z. T. an Myelozyten erinnern, das Chromatin ist aber immer dichter.

- Hepatitis mit normalen Gesamtleukozyten und Lymphozytenzahlen, oft deutlich plasmazytoide Transformation der Lymphozyten,
- Mononukleose nach Epstein-Barr-(EBV-) oder Zytomegalie-(CMV-) Virusinfektion: extremste Transformation von zumeist T-Lymphozyten.

## Infektiöse Mononukleose

Diese ist ein Beispiel für einen extremen lymphatischen Reizzustand (► Abb. 3.2).

- Bei infektiöser Mononukleose bei EBV-Infektion finden sich nach unklaren Prodromi unter Fieber diffuse Lymphknotenschwellungen und eine Angina.
- Im peripheren Blut zeigen sich mittelgradig bis leicht erhöhte Leukozytenwerte, wobei mononukleäre Zellen relativ überwiegen.
- In wechselndem Anteil (mind. 20%) finden sich morphologisch auffallende Zellen („Pfeiffer-Zellen, Virozyten“). Diese entsprechen gereizten (meist T-)Lymphozyten, welche auf den Befall der (B-)Lymphozyten durch das Virus abwehrend reagieren. Das Chromatin der Kerne von 2- bis 3-facher Lymphozytengröße ist weniger dicht und wirkt unruhig. Das Zytoplasma erscheint relativ weit und wechselnd basophil mit Aufhellungszonen und kleinen Vakuolen, jedoch ohne Granula. Ein kleinerer Teil der Zellen wirkt plasmazytoid. Manche ähneln auch Monozyten.
- Im Krankheitsverlauf wechseln fast täglich der Transformationsgrad und der Anteil der morphologischen Typen am Gesamtbild.
- In der granulozytären Reihe findet sich oft eine leichte Linksverschiebung.
- Typische Monozyten sind manchmal auch vermehrt.

### Abb. 3.2 Lymphozyten bei Virusinfektion (Mononukleose).

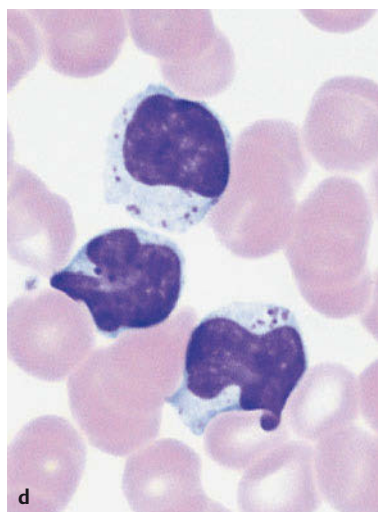
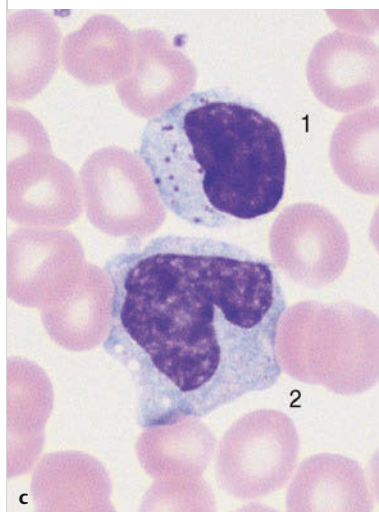
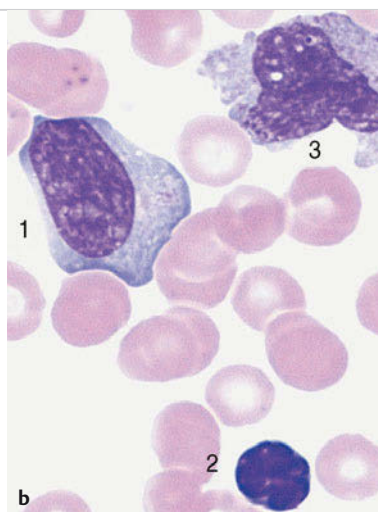
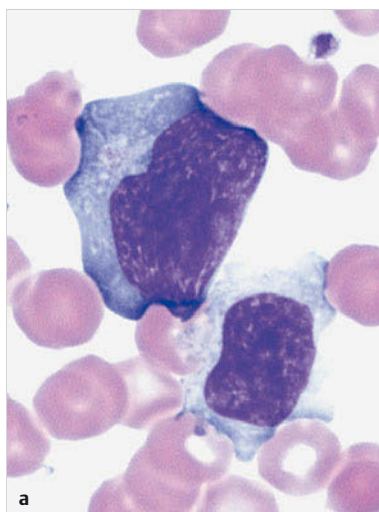
- a „Blastäre“ lymphatische Reizform („Pfeiffer-Zelle“) neben weniger gereiztem Virozyten bei EBV-Infekt. Diese Phase mit „blastären“ Zellen dauert nur wenige Tage.
- b Virozyt (1) mit homogenem, tiefblauem Zytoplasma bei EBV-Infekt neben normalem Lymphozyt (2) und Monozyt (3).
- c Bei Virusinfektionen kann es auch zur Vermehrung großer granulierter Lymphozyten (Large granulated Lymphocytes, LGL) kommen (1). Monozyt (2).
- d Schwerer lymphatischer Reizzustand mit granulierten Lymphozyten. Bei Persistenz ist auch an ein Lymphom zu denken.

### Info

Extreme Transformation von Lymphozyten führt zu blastenartigen Zellen: „Mononukleose“.

## Differenzialdiagnosen

- Mitunter ist die Abgrenzung eines viralen Reizzustands von einer akuten Leukämie schwierig, da die transformierten Lymphozyten leukämischen Blasten ähneln können. Allerdings zeigt sich bei EBV-Infektionen i. d. R. keine Suppression der restlichen Hämatopoese. EBV-Infekte weisen darüber hinaus eine erhebliche morphologische Vielfalt auf, und das Bild ist variabel. Schließlich werden die EBV-Serologie (u. U. vorab Schnelltests) und PCR-Diagnostik in den meisten Fällen rasche Klärung bringen.
- Bei negativen Befunden für EBV kommt beispielsweise das Zytomegalievirus (CMV) als Auslöser des Krankheitsbilds infrage.



**Merke**

**M!**

**Charakteristika der infektiösen Mononukleose**

- **Erkrankungsalter:** ab Schulalter
- **Klinik:** rasches Anschwellen von Lymphknoten (überwiegend Halslymphknoten), Tonsillitis, Splenomegalie
- **Blutbild:** Leukozytose, gereizte Lymphozyten (Hb und Thrombozyten normal)
- **weitere Diagnostik:** EBV-Serologie (IgM +), EBV-PCR, Erhöhung der Transaminasen
- **Differenzialdiagnose:** Lymphome (meist fieberlos), Leukämie (meist Anämie, Thrombozytopenie)
- bei Persistenz der Symptome und Blutbildauffälligkeiten über 3 Wochen: erneute Zytologie und Immunphänotypisierung, Lymphknotenhistologie
- **Verlauf:** spontane Rückbildung innerhalb 2–4 Wochen

## Persistierende polyklonale B-Lymphozytose (PPBL)

- Für die PPBL ist eine persistierende Lymphozytose mit einer polyklonalen Vermehrung von B-Zellen und z. T. binukleären Lymphozyten charakteristisch.
- Es findet sich ferner eine Vermehrung von polyklonalem IgM im Serum (dadurch Geldrollenbildung im Ausstrich).
- Die Ätiologie ist bislang nicht sicher geklärt. Die meisten Betroffenen sind jüngeren, weiblichen Geschlechts und viele berichten über einen intensiven Nikotinabusus. Darüber hinaus wird ein Zusammenhang mit EBV-Infektionen angenommen. Nach Beendigung des Nikotinabusus finden sich spontane Remissionen.
- Eine genetische Prädisposition scheint ebenfalls zu bestehen. Die meisten Fälle haben einen HLA-DR27 Haplotyp. Zytogenetisch werden Isochromosomen + i(3)(q10) beobachtet.
- Die Prognose ist insgesamt gut, jedoch wurden in einzelnen Fällen Transformationen zu Lymphomen und auch ein vermehrtes Auftreten von anderen malignen Erkrankungen beschrieben.

### 3.1.2 Lymphatische Systemerkrankungen

Maßgeblich für die Einteilung der lymphatischen Neoplasien ist derzeit die WHO-Klassifikation (letzte Revision 2017), welche auf früheren Klassifikationssystemen basiert (z. B. nach K. Lennert, Kiel). Nach der WHO wird nun zwischen Lymphomen ausgehend aus B-/T-Vorläuferzellen („Precursor lymphoid Neoplasms“) und reifzelligen B- oder T-Zell-Neoplasien („Mature B-Cell/T- and NK-Cell Neoplasms“) unterschieden (► Tab. 3.1, ► Tab. 3.2).

Tab. 3.1 Klassifikation der reifzelligen Lymphome der B-Zell-Reihe nach WHO (2017) (Auswahl).

WHO	klinische Charakteristika	genetische Marker (Zytopenetik, FISH, PCR)	Marker in der Immunphänotypisierung (Auswahl)
B-lymphoblastische Leukämie/lymphoblastisches Lymphom, nicht weiter klassifiziert (B-ALL/LBL, NOS)	gute Prognose bei Kindern, ungünstigere Prognose bei Erwachsenen	zytogenetische Aberrationen häufig, manche davon definieren Subtypen, s. u.; weitere häufige Aberrationen: Deletionen von 6q, 9p und 12p; spezifische Mutationen oder Änderungen der Kopienzahl häufig, <i>PAX5</i> -Mutationen häufig, seltener Mutationen in Onkogenen der RAS-Familie und <i>IKZF1</i>	CD19+, cyCD79a+, cyCD22+, TdT+/- variable Expression: CD20, CD34; Korrelation des Immunphänotyps mit Differenzierungsgrad: Pro-B-ALL: CD10- Common-B-ALL: CD10+ Prä-B-ALL: cyIgM +
B-lymphoblastische Leukämie/lymphoblastisches Lymphom mit rekurrenten genetischen Veränderungen	je nach Subtyp günstige bis ungünstige Prognose	t(9;22)(q34.1;q11.2): <i>BCR-ABL1</i> (= Phi + ALL); t(v;11q23.3): <i>KMT2A</i> -rearrangiert u. a.	mit Ausnahme von ALL mit t(v;11q23.3): <i>KMT2A</i> -rearrangiert (CD10-) alle Subtypen der ALL mit rekurrenten genetischen Aberrationen CD10+
chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)	sehr heterogene Verläufe, oft indolent	Deletionen: 6q, 13q, 11q ( <i>ATM</i> und <i>BIRC3</i> ), 14q, 17p ( <i>TP53</i> ); Zugewinne: (partielle) Trisomie 12, 2p, 8q ( <i>MYC</i> ); Mutationen in <i>NOTCH1</i> , <i>SF3B1</i> , <i>TP53</i> , <i>ATM</i> , <i>BIRC3</i> , <i>POT1</i> und <i>MYD88</i> in 3–15 %	CD19+, sIgM/sIgD(+), CD20(+), CD22(+), CD79b(+), CD5+, CD23+, CD200+, CD10-, FMC7-/+; aberrante Immunphänotypen möglich: z. B. CD5- oder CD23-, FMC7+, sIg+ oder CD79b+
monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL)	MBL als mögliche Vorläufer-Erkrankung	siehe B-CLL (u. U. in niedrigerer Frequenz)	wie B-CLL beim CLL-Immunphänotyp oder davon abweichend (Non CLL-Immunphänotyp)
B-Zell-Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL)	aggressiv	häufig KK; Deletionen: 17p (Assoziation mit <i>TP53</i> -Mutationen), 13q; Trisomie 12 (selten); <i>MYC</i> -Aberrationen, die zu einer <i>MYC</i> -Überexpression führen	sIgM/sIgD++, CD19+, CD20+, CD22+, CD79b+, FMC7+, CD5-/+ , CD23-/+

Tab. 3.1 Fortsetzung

WHO	klinische Charakteristika	genetische Marker (Zyto-genetik, FISH, PCR)	Marker in der Immunphänotypisierung (Auswahl)
lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL)	z. T. IgM-Paraprotein (Morbus Waldenström)	MYD88 L265P Mutation, CXCR4-Mutationen, ARID1A-Mutationen, seltener weitere Mutationen z. B. in TP53, CD798, KMT2D, MYBBP1A; 6q-Deletionen (v. a. bei KM-Befall), Trisomie 4, selten Trisomie 3 und 18	CD19+, CD20+, CD22+, CD5-/+, CD10-/+, CD23-/+, CD25+/-; Plasmazellen mit Leichtkettenrestriktion: CD138+, CD19+/-, CD45+/-
Mantelzelllymphom (MCL) <ul style="list-style-type: none"><li>• leukämisches, nicht nodales MCL</li><li>• In-situ-Mantelzell-Neoplasien (ISMCLN)</li></ul>	meist aggressiv; indolente Verläufe bei leukämischem nicht nodalem MCL und ISMCN	t(11;14)(q13;q32); IGH-CCND1, variante Translokationen/Rearrangements (selten): zwischen CCND1 und IG-Leichtketten-Genen; Cyclin D 1-negatives MCL: keine t(11;14), Genexpressionsprofil und weitere Charakteristika wie bei Cyclin D 1-positiver MCL; häufig weitere zyto-genetische Aberrationen; Zugewinne: 3q, 7p, 8q (MYC), Trisomie 12, tetraploider Chromosomensatz, Verluste: 1p, 6q (TNAIP3), 9p (CDKN2A), 11q (ATM), 13q, 17p (TP53); Verlust der Heterozygotie; Translokationen: t(8;14)(q24;q32); IGH-MYC und variante MYC-Translokationen (selten), Rearrangements von 3q27/BCL6 (selten); häufig Mutationen in: ATM, CCND1, KMT2D, NOTCH1, NOTCH2; anhand des IGHV Mutationsstatus und der SOX11-Expressionsanalyse 2 MCL-Subtypen unterscheidbar: MCL mit unmutiertem/minimal mutiertem IGHV und SOX11-positiv, MCL mit mutiertem IGHV und SOX11-negativ	CD19+, CD22+, CD5+, FMC7+/-; CD23-/(+); aberrante Phänotypen beschrieben (u. a. CD5-, CD10+)
splenisches Marginalzonen-lymphom (SMZL)	indolent	charakteristisches Fehlen rekurrenter Translokationen; selten t(2;7)(p12;q21); 7q-Deletionen; 3q-Zugewinne; Mutationen in: NOTCH2, KLF2	CD19+, CD20+, CD5-, CD10-, CD23-, CD103-/(+)



Tab. 3.1 Fortsetzung

WHO	klinische Charakteristika	genetische Marker (Zytogenetik, FISH, PCR)	Marker in der Immunphänotypisierung (Auswahl)
extranodales Marginalzonenlymphom der Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT)	indolent, langsame Dissemination	Translokationen: (11;18)(q21;q21); <i>BIRC3-MALT1</i> , t(1;14)(p22;q32); <i>IGH-BCL10</i> , t(14;18)(q32;q21); <i>IGH-MALT1</i> , t(3;14)(p14.1;q32); <i>IGH-FOXP1</i> weitere genetische Aberrationen: Zugewinne: Trisomie 3, Trisomie 18; Aberrationen von 6q23–24 ( <i>TNFAIP3</i> ); <i>MYD88</i> L265P Mutation	CD19+, CD20+, CD5-, CD10-, CD23-, CD103-/(+)
nodales Marginalzonenlymphom • pädiatrisches nodales Marginalzonenlymphom	indolent, pädiatrische Form: günstige Prognose	Zugewinne: siehe MALT; Verlust von 6q23–24; erhöhte Expression von NF-kappa-B-assoziierten Genen; <i>MYD88</i> L265P Mutation fehlt meist	CD19+, CD20+, CD5-/(+), CD10-, CD23-/(+), CD103-/(+)
follikuläres Lymphom (FL) • testikuläres follikuläres Lymphom • In-situ follikuläre Neoplasie (ISFN) • follikuläres Lymphom vom Duodenal-Typ	zytotohistologisches Grading • Grad 1–3A (indolent) • Grad 3B (hochmaligne)	t(14;18)(q32;q21) mit <i>BCL2</i> -Rearrangement, stärkste Assoziation mit Grad 1–2 FL; weitere zytogenetische Aberrationen: Aberrationen von 3q27 und/oder <i>BCL6</i> -Rearrangement, Verluste: 1p, 6q, 10q, 17p, Zugewinne: 1, 6p, 7, 8, 12q, X, 18q-1p36 ( <i>TNFRSF14</i> ) Aberrationen; Anzahl/Anwesenheit von Mutationen korreliert mit Grading, häufig mutiert: <i>EZH2</i> , <i>CREBBP</i> , <i>KMT2D</i> , <i>RRAGC</i> ; testikuläres Lymphom: keine <i>BCL2</i> -Translokation; ISFN: neben der <i>BCL2</i> -Translokation selten weitere Aberrationen, meist <i>EZH2</i> -Mutation (Y641) oder Deletion von 1p36 ( <i>TNFRSF14</i> ); FL vom Duodenal-Typ: neben der <i>BCL2</i> -Translokation selten weitere Aberrationen, 1p-Deletion ( <i>TNFRSF14</i> ) exonische <i>TNFRSF14</i> -Mutationen, Überexpression: <i>CCL20</i> und <i>MADCAM1</i> , nur begrenzte Verwendung von IGHV	CD19+, CD20+, CD22+, CD10+, CD5- aberranter Immunphänotyp: CD10-

Tab. 3.1 Fortsetzung			
WHO	klinische Charakteristika	genetische Marker (Zyto-genetik, FISH, PCR)	Marker in der Immunphänotypisierung (Auswahl)
follikuläres Lymphom vom pädiatrischen Typ	gute Prognose; operative Entfernung des nodalen FL genügt meist	Deletionen von 1p36, Deletionen/Mutationen von <i>TNFRSF14</i> , <i>MAP2K1</i> -Mutationen; weitere FL-typische Aberrationen fehlen meist	CD20+, CD79a+, CD10+++, CD5-
	meist indolent	<i>BRAF</i> V600E Mutation in praktisch allen Fällen typischer HZL, nicht bei HZLv; kaum Metaphasen möglich; numerische Aberrationen sind selten, betroffen z. B. Chr. 5 und Chr. 7	CD20++, CD22++, CD11c++, CD103+, CD25+, FMC7+
Variante der Haarzellleukämie (HZLv) eingeordnet als Subtyp des splenischen B-Zelllymphoms/Leukämie, nicht klassifizierbar	aggressivere Verläufe als bei HZL	keine <i>BRAF</i> -Mutation; kaum Metaphasen möglich; Veränderungen der Kopienzahl, Zugewinne Chr. 5 sowie Verluste von 7q und 17p	HZLv: CD20++, CD22++, CD11c++, CD103+, CD25-, FMC7+
IgM monoklonale Gammapathie unklarer Signifikanz (IgM MGUS)	Vorläuferzustand; Progression in ein Lymphom oder primäre Amyloidose möglich	ähnlich zur LPL: <i>MYD88</i> L265P Mutation, <i>CXCR4</i> S338X Mutation, 6q-Deletionen (seltener als bei LPL/MW)	unspezifischer Immunphänotyp (vgl. LPL): CD19+, CD20+, CD5-, CD10-, CD103- Plasmazellen: CD56-
Plasmazellneoplasien	sehr heterogen	nicht-IgM MGUS: Translokationen von <i>IGH</i> (14q32), Hyperdiploidie, Trisomien, 13q-Deletionen, <i>NRAS</i> -Mutationen; PZM: hoher Grad an strukturellen und numerischen Aberrationen, KK häufig, Trisomien, (partielle) Chromosomendeletionen, Hyperdiploidie, Translokationen von <i>IGH</i> (14q32), <i>MYC</i> -Rearrangements, aktivierende Mutationen von <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> (schließen sich gegenseitig	CD38++, CD138+, CD19-, CD45-, CD56+/-, CD117+/-, CD20-/+; daneben normale Plasmazellen nachweisbar: CD38++, CD138+, CD19+, CD45+, CD56-, CD117-
• nicht-IgM MGUS			
• Plasmazellmyelom (PZM) und Varianten: Asymptotisches PZM, nicht sekretorisches Myelom, Plasmazellleukämie			
• Plasmozytom (Subtypen: solitäres Plasmozytom			

Tab. 3.1 Fortsetzung

WHO	klinische Charakteristika	genetische Marker (Zytogenetik, FISH, PCR)	Marker in der Immunphänotypisierung (Auswahl)
<p>des Knochens, extra-ossäres Plasmozytom)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>monoklonale Immunglobulin-Speicherkrankheiten (Subtypen: primäre Amyloidose, Leicht- und Schwerketten-speicherkrankheiten)</li> <li>Plasmazellneoplasien mit assoziiertem paraneoplastischen Syndrom (Subtypen: POEMS-Syndrom, TEMPI-Syndrom)</li> </ul>	<p>aus); bei Plasmazellleukämie höhere Inzidenz von Hochrisiko-Aberationen; Plasmazytom: siehe PZM, bei extra-ossärem Plasmazytom keine t(11;14)(q13;q32) und MYC-Aberationen; monoklonale Ig-Speicherkrankheiten: siehe PZM und nicht-IgM MGUS, primäre Amyloidose abweichende Inzidenz von t(11;14), häufig 13q-Deletionen, 1q-Zugewinne; Plasmazellneoplasien mit assoziierten paraneoplastischen Syndromen: Datenlage begrenzt, Aberrationen ähnlich zu PZM, zu TEMPI keine Daten</p>		
<p>diffuses großzelliges B-Zell-lymphom, nicht weiter klassifiziert (DLBCL, NOS) Einteilungsmöglichkeiten nach Morphologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zentroblastisch</li> <li>immunoblastisch</li> <li>anaplastisch</li> <li>seltene Varianten</li> </ul> <p>nach Ursprungszelle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>GCB-Subtyp (Keimbahn-</li> </ul>	<p>aggressiv</p>	<p>Mutationslandschaft abhängig vom Subtyp: GCB: EZH2, GNA13; ABC-Subtyp: CARD11, MYD88, CD79B; Chromosomenaberrationen abhängig vom Subtyp; GCB-Subtyp: Zugewinne/Amplifikation von 2p16, 8q24; Verluste von 1p36, 10q23 ABC-Subtyp: Zugewinne/Amplifikation von: 3q27, 11q23-4, 18q21, Verluste von: 6q21, 9p21; beide Subtypen: u. U. Zugewinne der Kopienzahl/Amplifikation für den MYC-Locus (häufiger</p>	<p>CD19 +/-, CD20 +/-, CD22 +/-, CD30-/, +, CD5-/+</p>

Tab. 3.1 Fortsetzung

WHO	klinische Charakteristika	genetische Marker (Zyto-genetik, FISH, PCR)	Marker in der Immunphänotypisierung (Auswahl)
zentrium) • ABC-Subtyp (aktivierte-B-Zelle)		bei GCB-Subtyp), Translokationen/Rearrangements: <i>BCL6</i> (häufiger im ABC-Subtyp), <i>BCL2</i> (z. B. t(14;18)(q32;q21.3) (häufiger im GCB-Subtyp), <i>MYC</i> (assoziiert mit KK), seltenere Translokationen: <i>TBL1XR1</i> (GCB-Subtyp), <i>PDL1</i> und <i>PDL2</i> immuneevasiver Phänotyp durch Überexpression von PD1-Liganden und Deletion des HLA-Locus (6p21.3)	
Burkitt-Lymphom (BL)	aggressiv; Präsentation als akute Leukämie oder extranodal; endemische und sporadische Form der BL	charakteristisch sind <i>MYC</i> (8q24)-Rearrangements, v. a. t(8;14)(q24;q32); <i>IGH-MYC</i> seltener t(2;8); <i>IGK-MYC</i> oder t(8;22); <i>IGL-MYC</i> nachweisbares <i>MYC</i> -Rearrangement fehlt in ~10%, doch auch hier <i>MYC</i> -Expression; weitere Chromosomenaberrationen: Zugewinne von 1q, 7, 12; Verluste: 6q, 13q, 17p; Mutationen: <i>TCF3(E2A)</i> , <i>ID3</i> (v. a. sporadische BL), <i>CND3</i> , <i>TP53</i> , <i>RHOA</i> , <i>SMARCA4</i> , <i>ARID1A</i>	sIgM+ / ++, mit Leichtkettenrestriktion; CD19+, CD20+, CD22+, CD10+, CD5- / +, CD23- / +
Chr: Chromosom; KK: komplexer Karyotyp; KM: Knochenmark; v: verschiedene Partnergene; positive Marker mit Pluszeichen +, fehlende Marker mit Minuszeichen -; starke Expression ++, schwache Expression (+); Phi +: Philadelphia positiv; cylg: zytoplasmatisches Ig; sIg: „Surface“ bzw. Oberflächenimmunglobulin; nc: nukleär			

**Tab. 3.2** Reifzellige T- und NK-Zelllymphome nach WHO (2017).

Klassifikation nach WHO	Manifestation	klinische Charakteristika
T-Prolymphozyten-Leukämie (T-PLL)	leukämisch	aggressiv
T-Zell-Leukämie mit großen granulären Lymphozyten (T-LGLL, T-cell-large granular lymphocytic leukemia)	leukämisch	z. T. indolent; <i>STAT3</i> vielfach mutiert, seltener Mutationen in <i>STAT5B</i>
adulte(s) T-Zell-Leukämie/ Lymphom (ATLL)	nodal und leukämisch	endemisch in Japan, Karibik, Zentralafrika; Assoziation zu HTLV1-Virus; schlechte Prognose
peripheres T-Zelllymphom, nicht weiter klassifiziert (PTCL, NOS) und Varianten (lympho-epitheliales Lymphom, andere Varianten)	nodal und extranodal; selten leukämisch	sehr heterogene Kategorie; ca. 30 % aller peripheren T-Zelllymphome in der westlichen Hemisphäre
Mycosis fungoides	kutan	indolent; chronisch progredient
Sézary-Syndrom	kutan	aggressiv
angioimmunoblastisches T-Zelllymphom und andere nodale Lymphome mit follikulärem T-Helfer-Zell-Phänotyp <ul style="list-style-type: none"> <li>• angioimmunoblastisches T-Zelllymphom (AITL)</li> <li>• follikuläres T-Zelllymphom (FTCL)</li> <li>• nodales peripheres T-Zelllymphom mit follikulärem T-Helfer-Zell-Phänotyp</li> </ul>	nodal	AITL: meist aggressiv; FTCL: selten (<1 % aller T-Zell-Neoplasien), Datenlage dünn und Prognose schlecht beschrieben
großzelliges anaplastisches Lymphom, ALK positiv (ALK+ ALCL)	nodal und extranodal; u. U. leukämische Präsentation der kleinzelligen Variante der ALK+ ALCL	aggressiv; günstigere Prognose als bei ALK- ALCL
großzelliges anaplastisches Lymphom, ALK negativ (ALK- ALCL)	nodal und extranodal	aggressiv; ungünstigere Prognose als bei ALK+ ALCL

Tab. 3.2 Fortsetzung

Klassifikation nach WHO	Manifestation	klinische Charakteristika
großzelliges anaplastisches Lymphom mit Brustimplantat assoziiert	mögliche Lokalisation in der Seromhölle oder unter Beteiligung des perikapsulären fibrösen Bindegewebes; evtl. auch lokoregionäre Lymphknoten betroffen	indolent

## Kategorien nach WHO-Klassifikation

- **lymphatische Vorläufer-Neoplasien („Precursor lymphoid Neoplasms“)**  
In dieser Kategorie werden die akuten lymphatischen Leukämien (ALL) und die Lymphome mit den entsprechenden morphologischen, immunologischen und genetischen Charakteristika zusammengefasst („Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma“). Man unterscheidet ferner Vorläufer-Neoplasien der B- und T-Zellreihe.
- **reifzellige B-Zell-Neoplasien („Mature B-Cell Neoplasms“)**  
In dieser Kategorie sind verschiedene maligne Entitäten zusammengefasst.
  - **Beispiele für reifzellige B-Zell-Neoplasien:**  
Hier sind u. a. die chronische lymphatische Leukämie (B-CLL), das Plasmazellmyelom oder das follikuläre Lymphom zu nennen. Eine leukämische Ausschwemmung ist bei einigen dieser Entitäten immer nachzuweisen – z. B. bei der CLL –, bei anderen seltener – z. B. beim Mantelzelllymphom. Das Plasmazellmyelom ist ein osteotropes B-Zelllymphom, das seine Produkte (Immunglobuline) ins Blut sezerniert.
  - **Beispiele für Vorläufer B-Zell-Neoplasien:**  
Zu den Entitäten dieser Kategorie zählt u. a. das diffus großzellige B-Zelllymphom (DLBCL). Eine Infiltration des Knochenmarks wird bei 10–25 % aller Patienten angegeben.
  - **Burkitt-Lymphom:**  
Nach der neuen WHO-Klassifikation (2017) zählt auch das Burkitt-Lymphom (früher reife B-ALL bei Befall des Knochenmarks) in die Kategorie der reifzelligen B-Zell-Neoplasien (siehe ALL, Kap. 3.2.3). Auf morphologischer Ebene zeigen sich vakuolisierte Blasten mit sehr basophilem Zytoplasma (► Abb. 3.15). Burkitt-Lymphome/Leukämien zeigen eine hohe Proliferationsaktivität mit einer hohen LDH in der Serumchemie. Die Patienten haben oftmals einen abdominellen Befall (in der Folge kann z. B. ein Ileus resultieren). Diagnostisch wegweisend ist die Kombination von Zytomorphologie,

Immunphänotypisierung, Zytogenetik und FISH (Nachweis eines *MYC*-Rearrangements) bzw. die Histologie der Lymphknoten (und ggf. des Knochenmarks). Die Applikation sehr intensiver Chemotherapieprotokolle speziell für diese Entität in Kombination mit dem B-Zell-Antikörper hat zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose geführt.

- **reifzellige T-Zell- und NK-Zellneoplasien**

In diese Kategorie fallen z. B. die T-Zell-Prolymphozytenleukämie (T-PLL), die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom.

- **Hodgkin-Lymphom**

Hier werden verschiedene Subtypen unterschieden (z. B. klassisches Hodgkin-Lymphom oder nodulär-sklerosierende Variante). Eine Knochenmarkinfiltration findet sich in seltenen Fällen, jedoch wird keine leukämische Ausschwemmung beobachtet. Der Befall des Knochenmarks ist zytomorphologisch i. d. R. nicht zu diagnostizieren, sondern meist nur in der Knochenmarkhistologie. Dennoch kann es sinnvoll sein, eine Knochenmarkaspiration durchzuführen, etwa um eine andere Lymphomentität differenzialdiagnostisch auszuschließen.

- **histiozytische und dendritische Zell-Neoplasien („Histiocytic and dendritic Cell Neoplasms“)**

In dieser Kategorie werden einige sehr seltene Entitäten des retikuloendothelialen Systems aufgeführt, z. B. die Langerhans'sche Histiozytose.

## Differenzierungsreihe lymphatischer Zellen und Oberflächen-Marker-Expression der Lymphome

Die Lymphome leiten sich monoklonal von jeweils einer spezifischen Stufe der B- und T-Zell-Differenzierungsreihe ab (► Abb. 3.4). Sie exprimieren auf ihrer Oberfläche oder im Zytoplasma linienspezifische Marker, was in der Immunphänotypisierung von Blut oder Knochenmark nachgewiesen werden kann (► Tab. 3.3).

In der morphologischen Diagnostik aus dem Blutbild werden die Lymphome nicht gesondert behandelt. Nach der neuen WHO-Klassifikation (2017) werden die lymphoblastischen Lymphome in der Kategorie „lymphatische Vorläufer-Neoplasien“ („Precursor lymphoid Neoplasms“) mit den akuten lymphatischen Leukämien zusammengefasst. Sofern sie primär leukämisch verlaufen, handelt es sich um Bilder, die der ALL (Kap. 3.2.3) entsprechen. Die übrigen Lymphome sind i. d. R. nur aus dem Lymphknoten oder aus extra-nodalem Befall zu diagnostizieren.

Relevant für die Diagnostik der Lymphome sind Morphologie, Histopathologie und Immunphänotypisierung/Immunhistologie; darüber hinaus spielen die genetische Methoden (Chromosomenanalysen/FISH, Genexpressionsanalysen und/oder zunehmend die Molekulargenetik) eine bedeutsame Rolle.

**Tab. 3.3** Oberflächenmarker der lymphatischen Zellen bei leukämisch verlaufenden reif-zelligen Lymphomen.

Marker	B-CLL	B-PLL	HCL	FL	MCL	SMCL	T-PLL	T-LGL	SS
sIG	(+)	++	++	++	++	++	–	–	–
CD2	–	–	–	–	–	–	+	+	+
CD3	–	–	–	–	–	–	+	+	+
CD4	–	–	–	–	–	–	+/-	–	+
CD5	++	–	–	–	+	–	+	-/+	+
CD7	–	–	–	–	–	–	+	-/+	–
CD8	–	–	–	–	–	–	+/-	+/-	+/-
CD56	–	–	–	–	–	–	–	+	–
CD10	–	–	–	+/-	–	–	–	–	–
				–					
CD19	++	++	++	+	+	++	–	–	–
CD20	(+)	++	++	+	+	++	–	–	–
CD22	+/-	++	++	+	+	++	–	–	–
CD25	–	–	++	–	–	+/-	–	–	–
CD103	–	–	++	–	–	–	–	–	–

CLL: chronische lymphatische Leukämie; PLL: Prolymphozytenleukämie; HCL: Haarzell-leukämie; FL: follikuläres Lymphom; MCL: Mantelzelllymphom; SMCL: splenisches Marginalzonenlymphom; T-LGL: T-LGL-Leukämie; SS: Sézary-Syndrom; sIG: Oberflächen-Immunglobulin

## Chronische lymphatische Leukämie (CLL) und verwandte Entitäten

### Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)

Der klinische Verdacht auf eine B-CLL ergibt sich, wenn ein zumeist älterer Patient ohne wesentliche Krankheitszeichen eine deutliche reifzellige Lymphozytose, ggf. in Kombination mit einer Lymphadenopathie, aufweist. Die das Blutbild bestimmenden B-Lymphozyten sind relativ klein und zeigen eine dichtschollige Kernstruktur. Des Weiteren zeigen sich i. d. R. zahlreiche sog. „Gumprecht'sche Kernschatten“, welche Ausstrichartefakten aufgelöster Zellkerne entsprechen (► Abb. 3.3). Diese sind aber nicht zwingend erforderlich oder schließen eine andere Erkrankung aus. Nach der WHO-Klassifikation (2017) werden zur Bestätigung der Diagnose mindestens 5,0 G/l klonale B-Zellen mit einem CLL-Phänotyp im peripheren Blut gefordert, um die Entität von einer monoklonalen B-Lymphozytose (MBL) oder einem lymphozytischen Lymphom (Small Cell Lymphoma, SLL) abzugrenzen. Somit kommt der Immunphänotypi-



sierung für die Diagnosestellung eine zentrale Rolle zu. Als Folge der gestörten B-Zell-Ausreifung findet sich im weiteren Verlauf der Erkrankung häufig eine Hypogammaglobulinämie mit rezidivierenden Infekten.

### Info

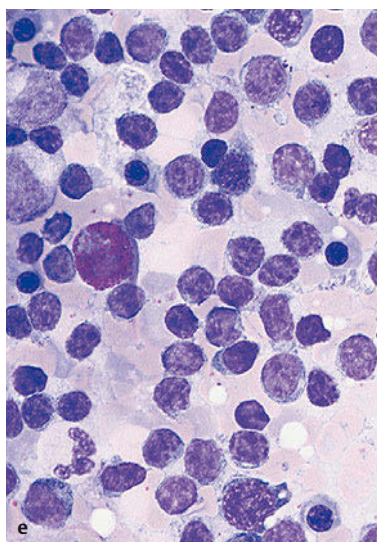
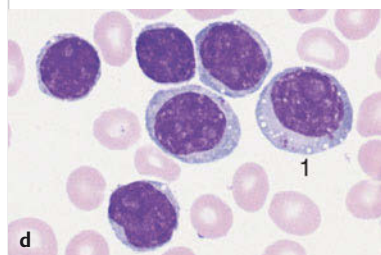
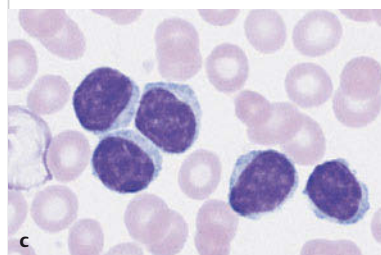
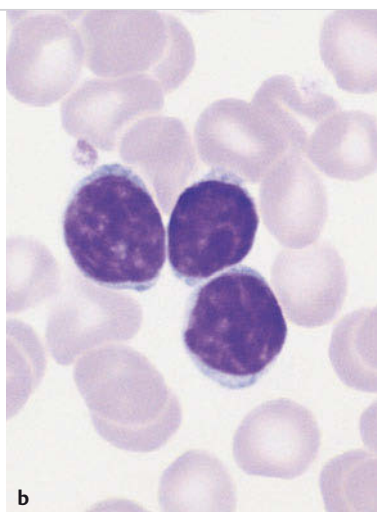
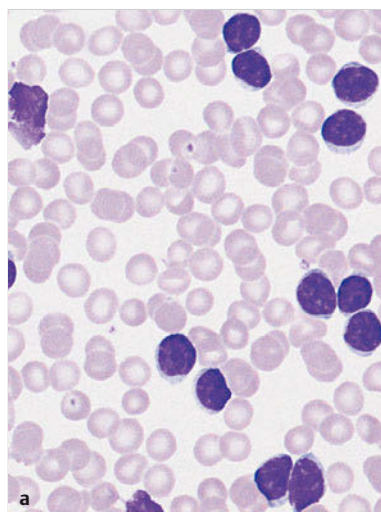
Monotone Vermehrung kleiner Lymphozyten: Verdacht auf chronische lymphatische Leukämie (CLL)!

### Merke

**M!**

#### Charakteristika der B-CLL

- **Erkrankungsalter:** höheres Erwachsenenalter
- **Klinik:** langsam progrediente Lymphadenopathie, meist mäßige Splenomegalie, allmählich Zeichen von Anämie und Infektanfälligkeit, später Thrombozytopenie
- **Blutbild:** immer absolute Lymphozytose, im Verlauf Hb ↓, Thrombozyten ↓, Immunglobuline ↓
- **weitere Diagnostik:**
  - **Immunphänotypisierung:** Charakteristisch sind die aberrante Koexpression des Markers CD5 sowie die Positivität für CD23. Das Knochenmark ist immer infiltriert; in Zweifelsfällen ergänzend Lymphknotenhistologie
  - **genetische Untersuchungen:** FISH: z. B. Trisomie 12, 11q- oder 13q-Deletion, 17p13-Deletion (*TP53*-Tumorsuppressorgen). PCR zur Bestimmung des Mutationsstatus der für die Immunglobulin-Schwerkettenregion kodierenden Genabschnitte (= IGHV-Mutationsstatus) und Analyse auf *TP53*-Mutationen
- **Differenzialdiagnose:** Die Abgrenzung von anderen Lymphomen erfordert die Durchführung weiterer Analysen: Immunphänotypisierung, Lymphknotenhistologie, FISH/PCR (z. B. Ausschluss eines Mantelzelllymphoms). Bei Nachweis einer erhöhten Zahl von Prolymphozyten (= unreife lymphatische Zellen mit Nukleolus, > 55 %) sollte auch an eine Prolymphozytenleukämie (PLL) gedacht werden.
- **Verlauf und Therapie:** sehr heterogene Verläufe; ein Teil der Patienten wird nie therapiepflichtig; bei fortgeschrittenem Stadium oder rascher Progression werden immuntherapeutische Konzepte (monoklonale Antikörper mit Anti-B-Zell-Wirkung) kombiniert mit Zytostatika eingesetzt. Seit kurzem steht eine Vielzahl neuer Medikamente zur Verfügung. Die Therapie wird durch den Allgemeinzustand des Patienten und den *TP53*-Status gesteuert. (Oberflächenmarker ► Tab. 3.1, ► Tab. 3.3).



### Abb. 3.3 CLL – chronische lymphatische Leukämie.

- a Ausgeprägte Vermehrung dichtkerniger Lymphozyten mit geringer Variabilität bei CLL. Häufig Kernschatten als Ausdruck der mechanischen Lädierbarkeit der Zellen (Vergrößerung 400-fach).
- b Lymphozyten einer CLL mit typischer scholliger Kernstruktur und engem Zytoplasmaum (gleiche Stelle wie linkes Bild, jedoch Vergrößerung 1000-fach), nur diskrete Nukleolen können vorkommen.
- c Leichte exzentrische Zytoplasmaausweitungen bei einem Fall von CLL.
- d CLL mit vermehrt Prolymphozyten, z. B. (1)
- e Knochenmarkzytologie bei CLL: immer starke Vermehrung der typischen kleinen Lymphozyten, meist in diffuser Verteilung.

## Lymphozytisches Lymphom („Small Lymphocyte Lymphoma“, SLL)

Das SLL zeigt klonale B-Zellen mit dem gleichen Phänotyp wie die CLL. Jedoch beträgt die Ausschwemmung in die Peripherie weniger als 5,0 G/l B-Zellen; vorherrschend ist die Lymphadenopathie oder Milzvergrößerung. Die WHO (2017) hat CLL und SLL zu einer Entität zusammengefasst: „Chronic lymphocytic Leukemia/Small lymphocytic Lymphoma“ bzw. „CLL/SLL“.

## B-Prolymphozytenleukämie (B-PLL)

Bei dieser Entität weisen mehr als 55 % der Lymphozyten im peripheren Blut große zentrale Nukleoli auf (► Abb. 3.4a). In der FISH-Analyse finden sich häufiger zytogenetische Aberrationen wie 17p13-Deletionen, welche eine ungünstige prognostische Bedeutung haben. Die Prognose bei B-PLL ist ungünstiger als bei typischer CLL.

## Monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL)

Hierunter versteht man den Nachweis von < 5,0 G/l klonaler B-Zellen im peripheren Blut ohne Auftreten weiterer Symptome oder Laborveränderungen, welche auf eine Neoplasie hinweisen. Der Immunphänotyp der B-Zellen gleicht in den meisten Fällen der B-CLL (aberrante Koexpression von CD5). Es wird eine low-count MBL (< 0,5 G/l monoklonale B-Zellen) von einer high-count MBL (0,5–4,9 G/l) unterschieden. Das Phänomen wird mit zunehmendem Alter häufiger. Der Übergang in eine CLL pro Jahr liegt bei 1 % der MBL-Fälle.

### Richter-Syndrom

Selten ist der Übergang einer B-CLL in ein undifferenzierteres B-Zelllymphom (► Abb. 3.4b).

### T-Zell-Prolymphozytenleukämie (T-PLL)

Diese Entität ist selten und entspricht der CLL der T-Zell-Reihe. Man findet Kernfurchungen oder ausgeprägte Nukleolen, das Zytoplasma ist dunkler und blauer als bei B-CLL (► Abb. 3.4d). Immunphänotypisch lässt sich eine Expression der Antigene CD2, CD3 und CD7 nachweisen und damit die Zuordnung zur T-Zell-Reihe vornehmen. Die Prognose der T-PLL ist ungünstig. Therapeutisch kommt evtl. der monoklonale Antikörper (mit Aktivität gegen das Antigen CD52) in Betracht. Auch eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologem Stammzellsupport (= „autologe Stammzelltransplantation“) oder eine allogene Stammzelltransplantation sind mögliche therapeutische Optionen.

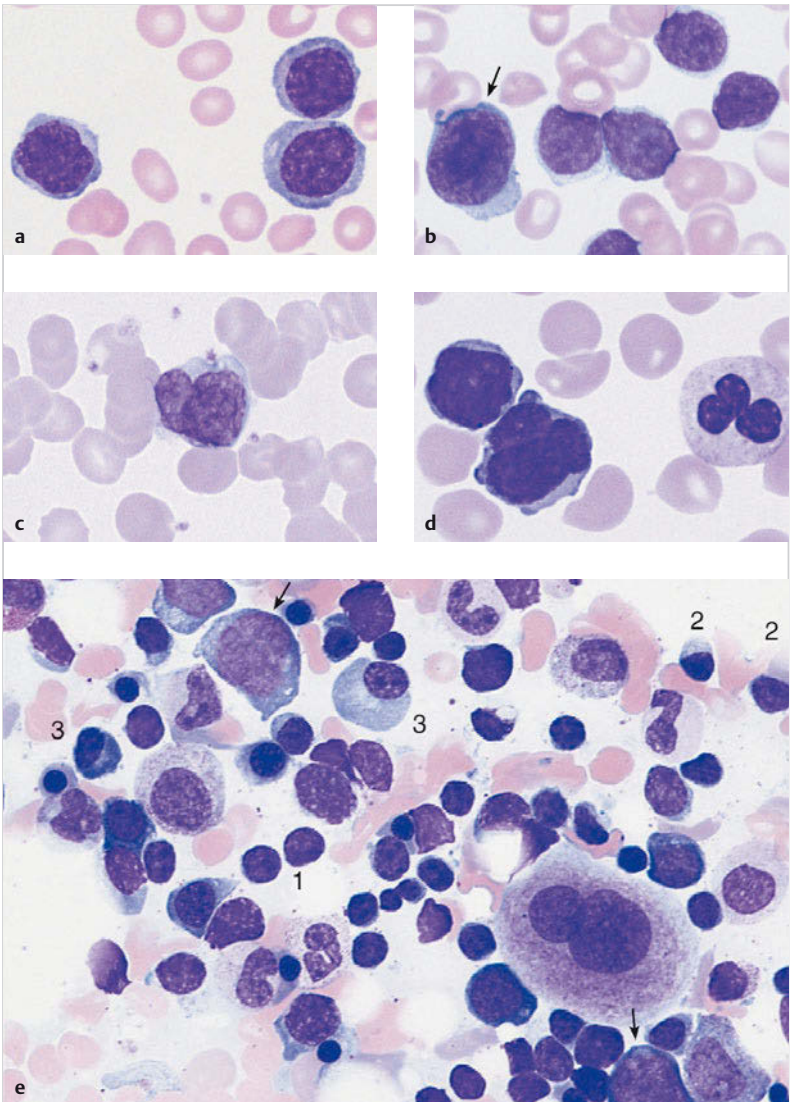
### Lymphoplasmozytisches Lymphom

Beim lymphoplasmozytischen Lymphom (= Immunozytom) finden sich im peripheren Blut Lymphozyten mit relativ weitem Zytoplasma und im Knochenmark eine Mischung aus Lymphozyten, plasmazytischen Lymphozyten und Plasmazellen (► Abb. 3.4e). In bis zu 30 % der Fälle wird ein Paraprotein sezerniert, überwiegend monoklonales IgM. Diese Fälle entsprechen dann dem klassischen Morbus Waldenström. Aus therapeutischen und prognostischen Gründen sollten die Gene *MYD88* und *CXCR4* molekulargenetisch untersucht werden. Differenzialdiagnostisch kann mitunter die Abgrenzung zu sehr seltenen Plasmazellleukämien oder einer CLL und zum Plasmazellmyelom Schwierigkeiten bereiten.

#### Abb. 3.4 Lymphome der B- und T-Zell-Reihe.

- a Überwiegen großer Lymphozyten mit deutlichen Nukleolen und weitem Zytoplasma: Prolymphozytenleukämie der B-Zell-Reihe (B-PLL).
- b Das Auftreten großer blastärer Zellen (Pfeil) bei CLL weist auf die seltene Möglichkeit der Transformation hin (Richter-Syndrom).
- c Irreguläre und gefurchte Lymphozyten werden beim seltenen Sézary-Syndrom (T-Zelllymphom der Haut) gefunden.
- d Prolymphozytenleukämie der T-Zell-Reihe (T-PLL) mit Kernfurchungen und Nukleolen.
- e Knochenmark bei lymphoplasmozytischem Lymphom bzw. Immunozytom: fokal oder diffus von Lymphozyten (z. B. 1), plasmazytoiden Lymphozyten (z. B. 2) und Plasmazellen (z. B. 3) infiltriert. Überwiegen roter Vorstufen (z. B. basophile Erythroblasten, Pfeile).

Weitere Diagnostik: Immunphänotypisierung, Lymphknotenhistologie, Knochenmarkzytologie und -histologie, Immunelektrophorese/-fixation.



## Fakultativ leukämische Lymphome

Prinzipiell können alle Lymphome der B- oder T-Zell-Reihe eine leukämische Ausschwemmung im peripheren Blut zeigen.

### Mantelzelllymphom

Hier finden sich zumeist mittelgroße Zellen mit feinen Kernbuchtungen und -furchungen („Cleaved Cells“). Diese haben ein relativ lockeres Kernchromatin (► Abb. 3.5a, ► Abb. 3.5c). Primär oder im Verlauf zeigt ein Teil der Zellen unreiferen Charakter mit vermehrter Zellgröße (8 – 12 µm Kerndurchmesser) und „blastoidem“ Aussehen. In der FISH-Analyse oder PCR lässt sich eine reziproke Translokation – die t(11;14)(q13;q32) mit *BCL1*-Rearrangement – nachweisen.

### Follikuläres Lymphom

Dies kann im Stadium IV ebenfalls gefurchte dichte lymphatische Zellen ausschwemmen (► Abb. 3.5b). Anhand genetischer Untersuchungen (FISH oder PCR) wird die t(14;18)(q32;q21) mit *BCL2*-Rearrangement nachgewiesen. Die Prognose ist sehr variabel und hängt stark vom Reifegrad des Lymphoms ab.

### Marginalzonenlymphom

Auch diese Entität kann mit weiten und hellplasmatischen „monozytoiden“ Lymphozyten im Blut angetroffen werden (DD: lymphoplasmozytisches Lymphom bzw. Immunozytom).

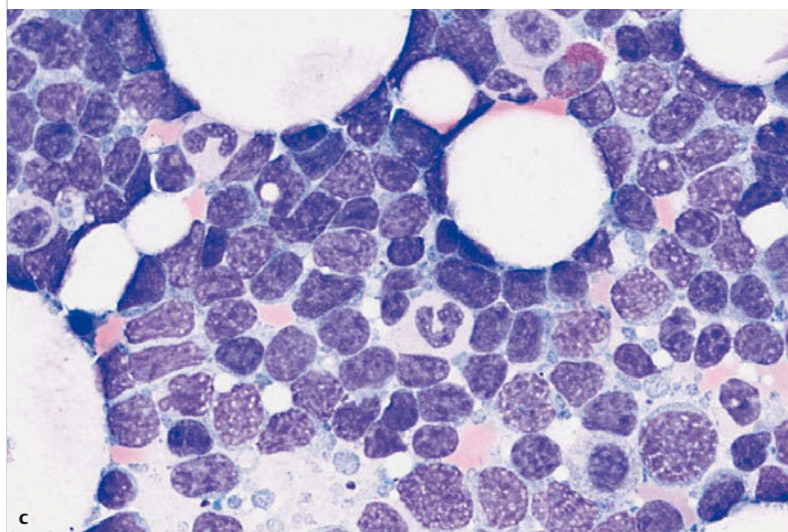
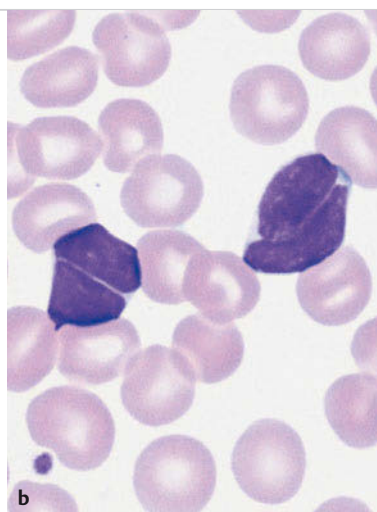
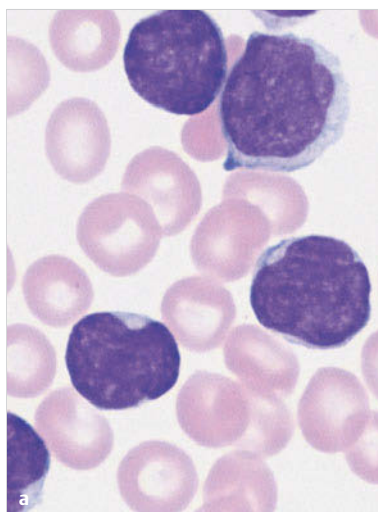
#### Info

Tiefe Kernfurchen: Verdacht auf follikuläres Lymphom oder Mantelzelllymphom!

#### Abb. 3.5 Mantelzelllymphom und follikuläres Lymphom.

- a Fein-dichtes Chromatin und zarte Kernfurchung sprechen für eine leukämische Ausschwemmung eines Mantelzelllymphoms.
- b Dichteres Chromatin und scharfe Furchung sprechen für eine leukämische Ausschwemmung eines follikulären Lymphoms.
- c Diffuse Infiltration des Knochenmarks durch polygonale lymphatische, z. T. gefurchte Zellen bei Mantelzelllymphom. Bei follikulärem Lymphom ist der Knochenmarkbefall häufig nur in der Histologie nachweisbar.





## Meist splenomegale Lymphome

Eine Splenomegalie kann prinzipiell bei jedem Lymphom auftreten. Überwiegende Milzdominanz (auch ohne Lymphknotenvergrößerungen) weisen die Haarzelleukämie und das splenische Marginalzonenlymphom auf.

### Haarzelleukämie (HCL)

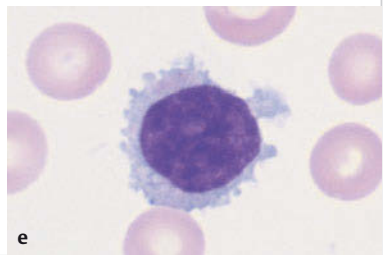
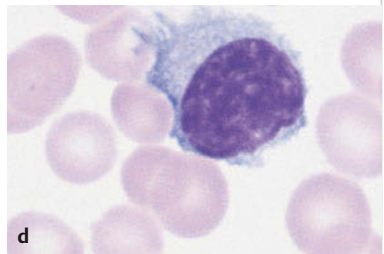
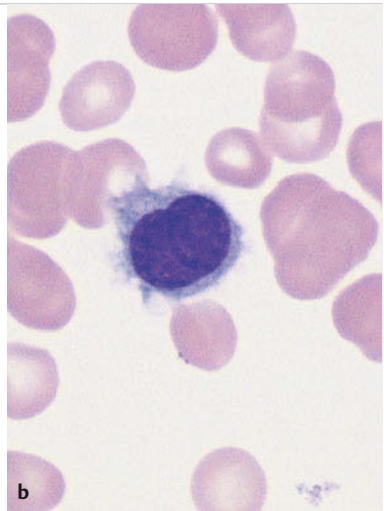
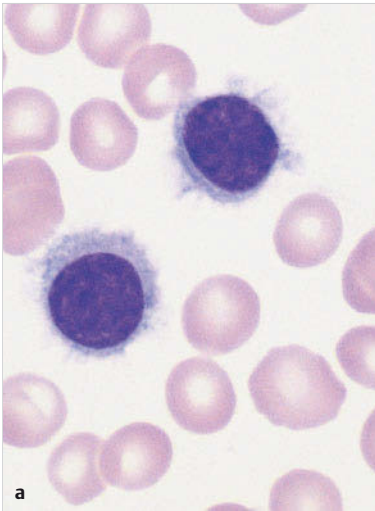
Fallen bei langsam progredienter allgemeiner Krankheitsneigung eine isolierte Splenomegalie und im Blutbild eine Panzytopenie auf (Leukozytopenie, Anämie und Thrombozytopenie), so verdienen die relativ überwiegenden mononukleären Zellen besondere Beachtung: ovaloider, oft bohnenförmiger Kern, etwas unruhige zarte Kernstruktur und feine Ausziehungen des graustichigen basophilen Zytoplasmas sprechen für ein Lymphom, das wegen der „haarigen“ Zytoplasmafortsätze als „Hairy Cell Leukemia“ in die Literatur einging (► Abb. 3.6a, ► Abb. 3.6b, ► Abb. 3.6c). Meist findet sich ein deutlich ausgeprägter Befall von Leber, Milz und Knochenmark, wohingegen die Lymphknoten nicht oder kaum befallen sind. Charakteristischerweise findet sich eine Monozytopenie. Man führt dieses Phänomen u. a. auf den Mangel an hämatopoetischen Wachstumsfaktoren bei der Haarzelleukämie zurück.

In der Knochenmarkanalyse bleibt die Aspiration wegen der starken Faserbildung meist ohne Materialgewinn („Punctio sicca“). Neben der Knochenmarkhistologie führt die Bestimmung der Oberflächenmarker anhand der Immunphänotypisierung zur richtigen Diagnose: Die Haarzellen exprimieren die spezifischen Marker CD103 und CD11c. Die Immunphänotypisierung hat die zytochemische Analyse der tartratresistenten sauren Phosphatase weitgehend ersetzt. Weiterhin wurde eine Mutation im *BRAF*-Gen als spezifisch bei Haarzelleukämien gefunden.

#### Abb. 3.6 Haarzelleukämie und splenisches B-Zelllymphom.

- a Ovaloider Kern und zart ausfransendes Zytoplasma charakterisieren die Zellen bei Haarzelleukämie.
- b Ovaloider Kern und zart ausfransendes Zytoplasma charakterisieren die Zellen bei Haarzelleukämie.
- c Gelegentlich stellen sich die haarartigen Fortsätze des Zytoplasmas bei HCL nur unscharf dar.
- d Bei plumperen Zytoplasmafortsätzen ist an das seltene splenische B-Zelllymphom zu denken. Auch hier ist der nächste diagnostische Schritt die Bestimmung der Oberflächenmarker in der Immunphänotypisierung.
- e Bei plumperen Zytoplasmafortsätzen ist an das seltene splenische B-Zelllymphom zu denken. Auch hier ist der nächste diagnostische Schritt die Bestimmung der Oberflächenmarker in der Immunphänotypisierung.





## Splenisches B-Zelllymphom ohne weitere Zuordnung („Splenic B-Cell Lymphoma/Leukemia, unclassifiable“)

Diese Lymphomentität geht mit einer erheblichen Milzvergrößerung einher, wohingegen die Lymphknoten meist nicht vergrößert sind. Im peripheren Blut finden sich lymphatische Zellen, die denen der Haarzellleukämie ähneln; allerdings sind die Plasmaausläufer etwas plumper und meist an einem Zellpol konzentriert (► Abb. 3.6d, ► Abb. 3.6e). Die Zellen tragen nicht den Marker CD103. Früher wurde diese Lymphomentität als „splenisches Lymphom mit villösen Lymphozyten“ (SLVL) bezeichnet.

## Haarzelleukämie-Variante (HCL-v)

Bei dieser Variante der Haarzellleukämie werden Zellen mit weitem, glatt begrenztem Zytoplasma und deutlichen Nukleolen beobachtet. Sie gleichen damit vom Kern her eher Prolymphozyten. Der Immunphänotyp unterscheidet sich von der klassischen Haarzellleukämie. Die Prognose der HCL-v ist ungünstiger als die der klassischen Haarzellleukämie. Inzwischen wird die HCL-v nach WHO der Kategorie „splenisches B-Zelllymphom ohne weitere Zuordnung“ („Splenic B-Cell Lymphoma, unclassifiable“) zugeordnet. *BRAF*-Mutationen finden sich nicht.

### Info

Zytoplasmafortsätze als Hauptmerkmal: Haarzelleukämie

## Monoklonale Gammopathie und Plasmazellmyelom

Finden sich schmalbasige Elektrophoresezacken, meist im Gammaglobulinbereich, aber auch in anderen Fraktionen, oder auch eine Hypogammaglobulinämie (bei Leichtkettenmyelom), sollte eine Immunelektrophorese oder Immunfixation von Serum und Urin durchgeführt werden. Außerdem sollten die freien Leichtketten im Serum gemessen werden. Bei Detektion eines Paraproteins bzw. einer monoklonalen Gammopathie eröffnet sich ein breites Spektrum möglicher Differenzialdiagnosen (► Tab. 3.4). Hilfreich zur Abgrenzung benigner von malignen Plasmazellvermehrungen ist auch die Immunphänotypisierung anhand der Durchflusszytometrie: Typische Kennzeichen der Malignität von Plasmazellen sind z. B. die aberrante Expression des Antigens CD56 und CD138 oder die verminderte Expression von CD45 (= Panleukozytenantigen) oder von CD19 (einem B-Zellmarker). Diese Methode wird zunehmend auch zum Nachweis von minimaler Resterkrankung (MRD) verwendet.

Tab. 3.4 Differenzialdiagnosen bei monoklonaler Gammopathie.

Typ	Charakteristika
<b>benigne Störungen</b>	
monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• meist in höherem Lebensalter</li> <li>• Plasmazellen im KM &lt; 10 %</li> <li>• andere Immunglobuline normal</li> <li>• kein Nachweis eines Lymphoms</li> </ul>
symptomatische Gammopathie <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Infekten</li> <li>• bei Tumoren</li> <li>• bei Autoimmunkrankheiten</li> </ul>	jedes Lebensalter
<b>maligne Erkrankungen</b>	
Plasmazellmyelom <ul style="list-style-type: none"> <li>• meist IgG, IgA oder Leichtketten (Bence-Jones), selten IgM, IgD</li> <li>• 90 % disseminiert, 5 % solitär, 5 % extramedullär</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteolysen oder schwere Osteoporose im Röntgenbild</li> <li>• Plasmazellen im KM meist <math>\geq 10\%</math></li> <li>• Paraprotein im Serum/Urin mit Progression</li> </ul>
Lymphome <ul style="list-style-type: none"> <li>• lymphoplasmozytisches Lymphom</li> <li>• CLL (potenziell alle Lymphome der B-Zell-Reihe)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphknotenschwellungen</li> <li>• meist Lymphozytose im peripheren Blut</li> <li>• Paraprotein, meist IgM (Morbus Waldenström)</li> </ul>

**Info**

Myelomdiagnostik ist nicht ohne Knochenmarkpunktion möglich.

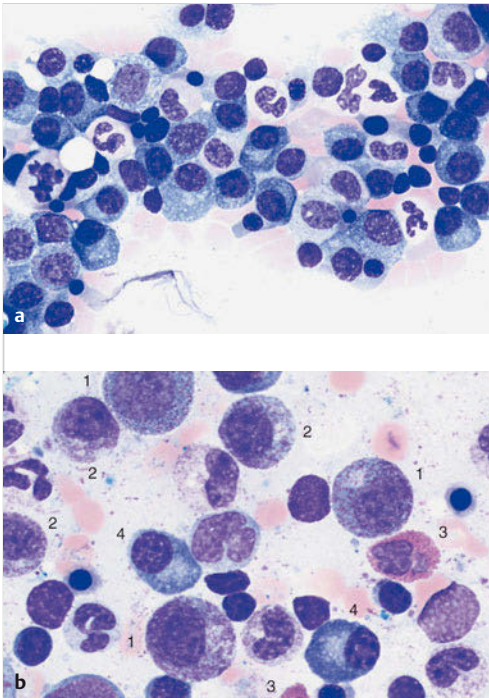
## Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Unter einer MGUS versteht man eine benigne Störung, welche mit höherem Lebensalter zunehmend häufiger wird. Nur ein Teil der betroffenen Patienten entwickelt auf ihrer Basis ein Plasmazellmyelom (ca. 1 % pro Jahr). Nach WHO-Kriterien (2017) ist sie wie folgt definiert:

- M-Protein im Serum < 30 g/l
- Plasmazellen im Knochenmark < 10 %
- geringer Infiltrationsgrad in der Knochenmarkhistologie
- kein Hinweis für Osteolysen, andere myelomassoziierte Symptome (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz), auf Amyloidose oder eine lymphoproliferative Erkrankung

## Plasmazellmyelom (PZM)

- Das Plasmazellmyelom entstammt Zellen auf der ausgereiftesten Stufe der B-Lymphozyten (► Abb. 1.1). Meist ist nur das Knochenmark infiltriert (► Abb. 3.7). Jedoch gilt es zu bedenken, dass auch extramedulläre Manifestationsformen möglich sind (z. B. HNO Bereich, Infiltration der Muskulatur).
- In vielen Fällen von Plasmazellmyelomen finden sich im peripheren Blut vereinzelt Plasmazellen. Von einer Plasmazellenleukämie spricht man jedoch nur bei einer relevanten Ausschwemmung von Plasmazellen ins periphere Blut ( $\geq 2,0$  G/l bzw.  $\geq 20\%$  im Differenzialblutbild).
- Nach den Kriterien der WHO-Klassifikation (2017) wird ein symptomatisches Plasmazellmyelom wie folgt definiert:
  - Nachweis von Paraprotein in Serum und/oder Urin
  - Nachweis einer klonalen Plasmazellvermehrung im Knochenmark
  - Vorliegen myelomassoziierter Symptome (Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Osteolysen, sog. CRAB Kriterien)



**Abb. 3.7** Reaktive Plasmozytose und Plasmazellmyelom.

- a** Starke (etwa 50 %ige) Infiltration des Knochenmarks durch meist gut differenzierte Plasmazellen: Plasmazellmyelom (Vergrößerung 400-fach).
- b** Knochenmarkszytologie mit deutlichen Reizerscheinungen in der Granulopoese: intensive Granulationen der Promyelozyten (1) und Myelozyten (2), Eosinophilie (3) und Plasmazellvermehrung (4): reaktive Plasmozytose (Vergrößerung 630-fach).

- Ein asymptomatisches Myelom („Smoldering Myeloma“) erfordert den Nachweis eines Paraproteins im Serum  $> 30 \text{ g/l}$  und/oder das Vorliegen von 10–60 % Plasmazellen im Knochenmark, aber das Fehlen von typischen Organschäden oder Symptomen.
- Die Stadieneinteilung des Plasmazellmyeloms erfolgt nach Salmon u. Durie; sie bezieht den Hämoglobinwert, das Serum-Kalzium, das Ausmaß der Skelettläsionen sowie die Höhe des Paraproteins im Serum und Urin ein.
- In modernen Scores zur prognostischen Einschätzung sind auch die Ergebnisse der FISH-Analyse (und evtl. Chromosomenanalyse) von Relevanz: So ist z. B. der Nachweis einer 17p13-Deletion (wo das Tumorsuppressorgen *TP53* lokalisiert ist) prognostisch ungünstig, ebenso der Nachweis einer  $t(4;14)(p16.3;q32)$  oder  $t(14;16)(q32;q23)$ . Hingegen ist die Prognose bei einer  $t(11;14)(q13;q32)$  eher günstig.
- Neben den etablierten chemotherapeutischen Substanzen (z. B. Anthrazykline) stehen neue Therapieoptionen (z. B. der Proteasominhibitor Bortezomib oder Lenalidomid, ein Medikament mit antiangiogenetischer und immunmodulatorischer Wirkung) zur Verfügung. Auch Antikörpertherapien (gegen CD38) sind zugelassen.

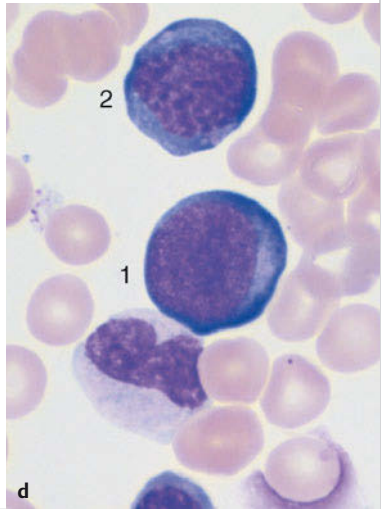
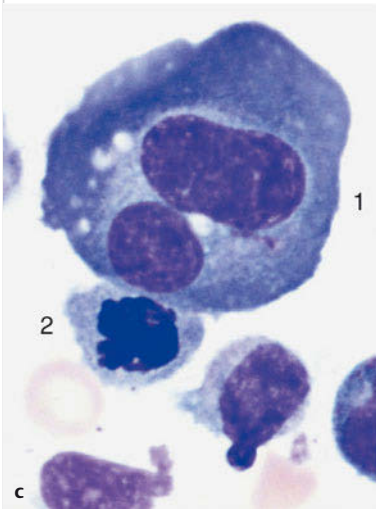
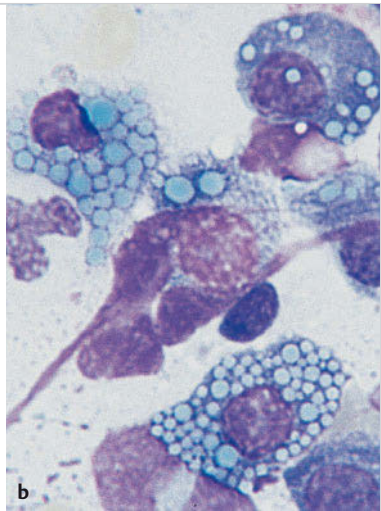
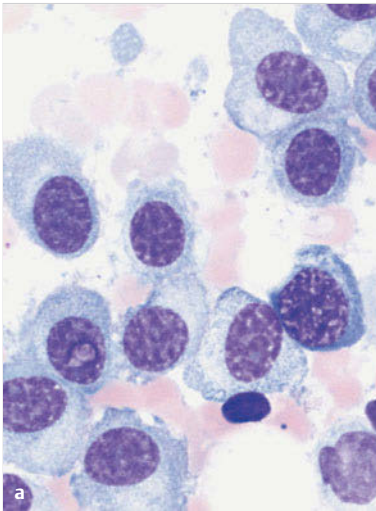
#### Info

Atypien und Differenzialdiagnosen des Plasmazellmyeloms.

## Morphologie des Plasmazellmyeloms

Normale Plasmazellen haben einen lymphozytenartig dichten Kern; wenn die Chromatinschollen sehr zentrifugal verlaufen, wird dies angedeutet als Radspeichenstruktur deutlich. Normale und maligne Plasmazellen unterscheiden sich nicht sicher. Mitunter zeigen die malignen Plasmazellen aber schon morphologisch ein sehr homogenes Aussehen.

- **Kriterien für malignen Charakter** von Plasmazellen
  - ungewöhnliche Zellgröße mit entweder abnorm kleinem oder großem Zelldurchmesser (► Abb. 3.8a)
  - selten kristalline Einschlüsse oder Eiweißeinschlüsse als „Russell-Körperchen“ (► Abb. 3.8b)
  - Mehrkernigkeit (► Abb. 3.8c). (Russell-Körperchen und Mehrkernigkeit sind sehr selten auch bei reaktiven Prozessen anzutreffen.)
- Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind
  - Vorstufen der Erythropoese (► Abb. 3.8d),



- Osteoblasten, hier liegt der Golgi-Apparat inmitten des Zytoplasmas und eben nicht perinukleär wie bei den Plasmazellen (► Abb. 2.13),
- Blasten akuter Leukämien (► Abb. 3.11 ff.).

#### Abb. 3.8 Plasmazellmyelom – atypische Zellen.

- a Ausgeprägte Infiltration des Knochenmarks bei Plasmazellmyelom durch lockere und weitplasmatische, leicht entdifferenzierte Plasmazellen.
- b Beim Plasmazellmyelom kann es ohne diagnostische Signifikanz zu vakuoligen Eiweißniederschlägen im Zytoplasma der Plasmazellen kommen („Russell-Körperchen“).
- c Doppelkernige Plasmazellen können bei Plasmazellmyelom gehäuft angetroffen werden (1). Mitose einer roten Vorstufe (2).
- d Differenzialdiagnose: Rote Vorstufen können z. T. an Plasmazellen erinnern. Proerythroblast (1) und basophiler Erythroblast (2).

Der Befall des Knochenmarks kann aber fokal, selten sogar solitär sein, daher ist neben der Zytologie unbedingt auch eine Knochenmarkhistologie indiziert.

### 3.1.3 „Pseudolymphozytosen“ bei Neutropenie und Agranulozytosen

Neutropenie nennt man die Verminderung der neutrophilen segmentkernigen Granulozyten unter 1,5 G/l; „Agranulozytose“ bezeichnet eine Neutrophilenzahl  $< 0,5$  G/l, z. B. als Folge eines immunologischen Prozesses (meist Medikamente als Auslöser). Absolute Granulozytopenien benigner Ursache führen zu einem relativen Überwiegen der Lymphozyten im Blutausstrich. Allerdings sind Lymphozyten nicht wirklich vermehrt, sondern dominieren das Bild nur aufgrund des Mangels an Zellen der Granulopoese. Bei einer medikamentös induzierten, akuten Agranulozytose ist das Knochenmark entweder zellarm oder ohne granulopoetische Vorstufen (aplastisches Stadium) oder weist einen „Reifungsstopp“ auf der Myeloblasten-Promyelozyten-Stufe auf (► Abb. 3.9). Zur Differenzialdiagnose der reinen Agranulozytose zu Aplasien mehrerer Zellreihen siehe Kap. 4.3.4.

#### Info

Bei (unklarer) Agranulozytose ist Knochenmarkdiagnostik inkl. Histologie indiziert.



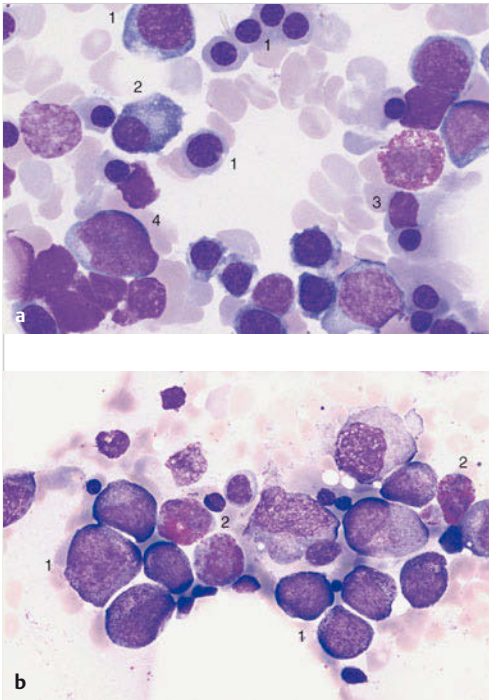


Abb. 3.9 Knochenmark bei Agranulozytose.

- a** In der frühen Phase der Agranulozytose finden sich im Knochenmark nur rote Vorstufen (z. B. 1), Plasmazellen (2) und Lymphozyten (3), hier als Regenerationszeichen auch schon ein Myeloblast (4).
- b** Knochenmark bei Agranulozytose in der Promyelozytenphase: fast ausschließlich Promyelozyten (z. B. 1), hier sind auch eosinophile Granulozyten (2) vermehrt.

## Klassifikation von Neutropenien und Agranulozytosen

### 1. Medikamenteninduziert

- **dosisunabhängig:** akute Agranulozytose. Als Überempfindlichkeitsreaktion z. B. gegen Pyrazolone, Antirheumatika, Antibiotika, Thyreostatika
- **relativ dosisabhängig:** subakute Agranulozytose (z. B. bei Carbamazepin, Antidepressiva, Thyreostatika)
- **dosisabhängig:** Zytostatika, Immunsuppressiva

### 2. Infektinduziert

- z. B. bei EBV, Hepatitis, Typhus, Brucellose

### 3. Autoimmunneutropenie

- mit Antikörperrnachweis (T- oder NK-Zell-vermittelt)
- bei systemischem Lupus erythematoses (SLE), primär chronischer Polyarthrit (PCP), Felty-Syndrom und anderen Autoimmunkrankheiten
- mit selektiver Hypoplasie der Granulopoese („Pure white Cell Aplasia“)



**4. Kongenitale und familiäre Neutropenien**

- verschiedene pädiatrische Formen, z. T. erst im Erwachsenenalter manifest, z. B. zyklische Neutropenie oder Kostmann-Syndrom

**5. Begleitneutropenie bei Knochenmarkerkrankung**

- z. B. myelodysplastisches Syndrom (MDS), akute Leukämie, Plasmazellmyelom, perniziöse Anämie

**3.1.4 Monozytosen**

Wenn mononukleäre Zellen durch einen gelappten, unruhig strukturierten Kern und einen relativ weiten, grau-basophilen Zytoplasmasaum mit zartesten Granulationen (Charakteristika Kap. 2.1.9, Funktion Kap. 1.1.2) im Sinne einer absoluten Monozytose (mind. 1,0 G/l bzw. 1000/μl, die  $\geq 10\%$  des Differenzialblutbildes ausmachen) auffallen, ist eine Reihe von auslösenden Faktoren abzuklären. Falls die Monozytose (► Abb. 3.10) über  $\geq 3$  Monate persistiert, ohne dass sich Hinweise für einen Auslöser (z. B. eine Infektion) ergeben, sollte differenzialdiagnostisch an eine chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) gedacht werden. In jedem Fall sollte die unspezifische Esterase an ungefärbten Ausstrichen vorgenommen werden.

Die Knochenmarkuntersuchung ist bei Verdacht auf CMML bzw. zur Abklärung einer persistierenden Monozytose ebenfalls wichtig, da sie es erlaubt, den Infiltrationsgrad durch monozytäre Zellen und eine eventuelle Blastenvermehrung besser abzuschätzen.

**WHO-Klassifikation der CMML**

Nach WHO (2017) werden die CMML-0 ( $< 2\%$  Blasten im Blut und  $< 5\%$  Blasten im Knochenmark, keine Auerstäbchen), die CMML-1 (2–4 % Blasten peripher, 5–9 % im Knochenmark) und die CMML-2 (5–19 % Blasten peripher, 10–19 % im Knochenmark, oder Auerstäbchen) unterschieden. Zu den Blasten werden dabei die typischen Blasten gezählt, aber auch die Promonozyten hinzu addiert. Dies ist morphologisch schwierig und wird sehr uneinheitlich gehandhabt.

Häufig finden sich Dysplasien bei der CMML. Die WHO ordnet die CMML einem Formenkreis von Erkrankungen mit myelodysplastischen und myeloproliferativen Eigenschaften zu (► Tab. 3.5). Die Grenze zwischen der dysplastischen und der myeloproliferativen Form der CMML wurde auf 13 G/l Gesamtleukozyten festgelegt. Mitunter ist die Abgrenzung einer CMML-2 von einer akuten myelomonozytären Leukämie nicht einfach. Zytogenetik und insbesondere Molekulargenetik können bei der Differenzialdiagnose sehr hilfreich sein. Die klinischen Verläufe bei CMML sind heterogen. Ein Teil der Patienten zeigt eine Transformation zu einer sekundären akuten myeloischen Leukämie (s-AML).

### Abb. 3.10 Reaktive Monozytose und Monozytenleukämie.

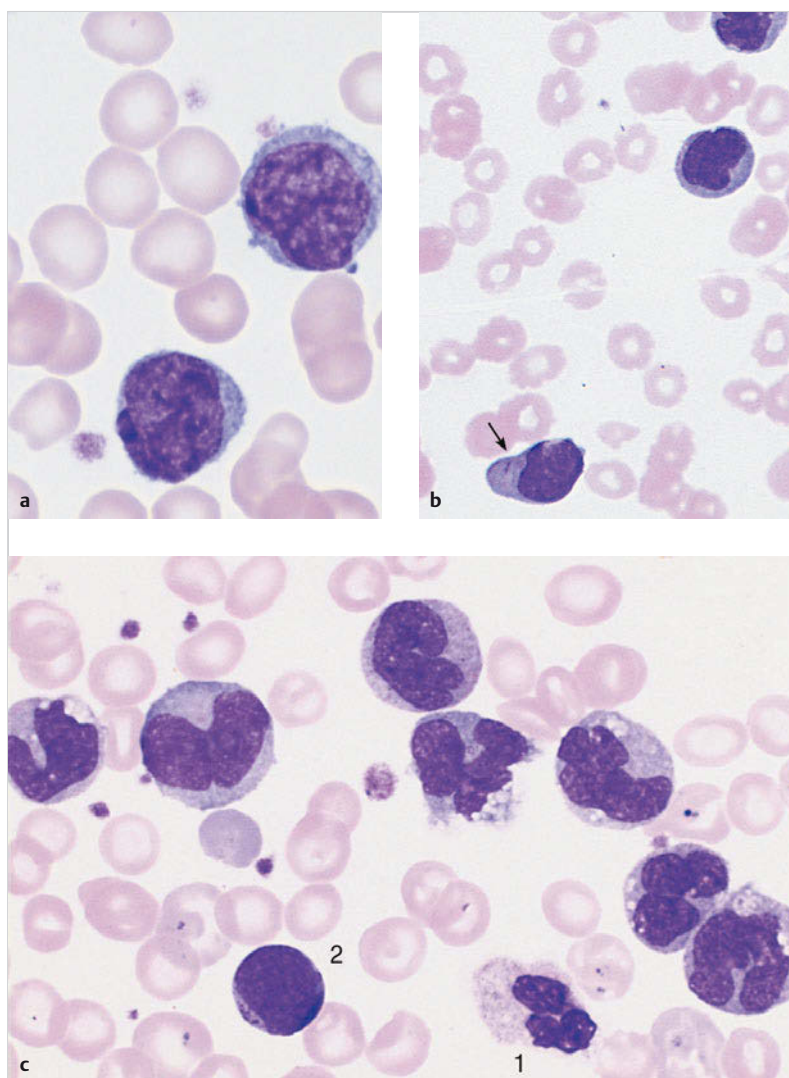
- a Reaktive und neoplastische Monozyten sind morphologisch nicht zu unterscheiden; hier 2 relativ kondense Monozyten bei reaktiver Monozytose.
- b Wo ausschließlich Monozyten vorliegen, ist eine maligne Genese wahrscheinlich. Hier akute Monoblastenleukämie. Auerstäbchen (Pfeil).
- c Variable reife Monozyten neben segmentkernigem neutrophilem Granulozyten (1) und einem kleinen Myeloblasten (2) (bei chronischer myelomonozytärer Leukämie, CMML).

## Genetischer Hintergrund

Zytogenetische Veränderungen finden sich nur bei 20 – 30 % der Patienten mit CMML in der Chromosomenanalyse. Ihr Vorhandensein weist auf eine schlechtere Prognose hin. Darüber hinaus lassen sich molekulargenetisch bei 10 – 30 % aller Patienten Mutationen in den RAS-Protoonkogenen nachweisen. Bei bis zu 10 % findet sich eine Mutation im *JAK2*-Gen (*JAK2V617F*), was die Nähe zu den myeloproliferativen Erkrankungen bei einem Teil der Patienten mit einer CMML erklärt. Das Spektrum bekannter Mutationen (z. B. im *SRSF2*-, *TET2*-, oder *CBL*-Gen) hat sich bei der CMML etabliert, sodass heute eine molekulare Einteilung zunehmend möglich ist.

### Info

Auffallend viele Monozyten: meist reaktiv; nur bei monotonem Überwiegen Verdacht auf Leukämie



**Tab. 3.5** Klassifikation der Entitäten aus der Kategorie „myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien“ nach WHO (2017).

Entität	Kriterien*	Blasten im peripheren Blut (PB)	Blasten im Knochenmark (KM)
chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)	<ul style="list-style-type: none"><li>persistierende Monozytose (<math>\geq 1,0</math> G/l im PB, wobei die Monozyten <math>\geq 10\%</math> der Leukozyten ausmachen)</li><li>oft Dysplasie <math>\geq 1</math> myeloische Zelllinie</li><li>wenn keine/minimale Myelodysplasie: Nachweis einer somatischen klonalen Aberration (zytogenetisch oder molekulargenetisch) oder Monozytose <math>\geq 3</math> Monate und Ausschluss aller anderen potenziellen Ursachen</li></ul>	CMML-0: $< 2\%$ ; CMML-1: 2–4 %; CMML-2: 5–19 % oder Auerstäbchen	CMML-0: $< 5\%$ ; CMML-1: 5–9 %; CMML-2: 10–19 % oder Auerstäbchen
atypische chronische myeloische Leukämie, <i>BCR-ABL1</i> negativ	<ul style="list-style-type: none"><li>Leukozytose im PB <math>\geq 13</math> G/l, wobei Neutrophilen-Vorläufer <math>\geq 10\%</math> der Leukozyten ausmachen</li><li>Dysgranulopoese</li><li>Keine oder minimale absolute Basophilie, wobei Basophile <math>&lt; 2\%</math> der Leukozyten im PB ausmachen</li><li>Keine oder minimale Monozytose, wobei Monozyten <math>&lt; 10\%</math> der Leukozyten im PB ausmachen</li><li>Hyperzellularität im KM mit granulozytärer Proliferation und Dysplasie, mit oder ohne Dysplasie der erythroiden und megakaryozytischen Zelllinien</li></ul>	$< 20\%$	$< 20\%$

Tab. 3.5 Fortsetzung

Entität	Kriterien*	Blasten im peripheren Blut (PB)	Blasten im Knochenmark (KM)
juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestation: Neugeborene bis Adoleszente</li> <li>• klinische und hämatologische Kriterien (alle 4 müssen erfüllt sein, wobei % Blasten eines der 4 Kriterien darstellt): Monozytose im PB (<math>\geq 1</math> G/l), Splenomegalie, keine Ph-Translokation bzw. keine <i>BCR-ABL1</i> Fusion</li> <li>• genetische Kriterien (Jegliches Kriterium genügt): somatische Mutation in <i>PTPN11</i>, <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i>; Diagnose einer Neurofibromatose Typ 1 oder <i>NF1</i>-Mutation; <i>CBL</i>-Keimbahnmutation und Verlust der Heterozygosität von <i>CBL</i></li> <li>• weitere Kriterien (notwendig, wenn genetische Kriterien nicht erfüllt sind): Chromosomenaberration (z. B. Monosomie 7) oder <math>\geq 2</math> der folgenden: erhöhtes Hämoglobin F, myeloische/erythroide Vorläufer im PB-Ausstrich, Hypersensitivität für GM-CSF, STAT5-Hyperphosphorylierung</li> </ul>	Blasten und Promonozyten < 20 %	Blasten und Promonozyten < 20 %
myelodysplastische/ myeloproliferative Neoplasie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (MDS/MPN-RS-T)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozytose <math>\geq 450</math> G/l, Anämie assoziiert mit Dysplasien</li> <li>• <i>SF3B1</i>-Mutation, bei Abwesenheit einer <i>SF3B1</i>-Mutation keine kürzlich vorangegangene zytotoxische- oder Wachstumsfaktor-Therapie</li> <li>• keine t(3;3)(q21.3;q26.2), inv(3)(q21.3q26.2) oder del(5q)</li> <li>• keine Vorgeschichte einer MPN, MDS (Ausnahme: MDS mit Ringsideroblasten) oder eines anderen MDS/MPN</li> </ul>	< 1 %	< 5 % Ringsideroblasten machen $\geq 15$ % der Erythroblasten aus

Tab. 3.5 Fortsetzung

Entität	Kriterien*	Blasten im peripheren Blut (PB)	Blasten im Knochenmark (KM)
myelodysplastische/ myeloproliferative Neoplasie ohne weitere Zuordnung (MDS/MPN, U)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ausschluss anderer Entitäten aus dem MDS/MPN-, MDS- und MPN-Formenkreis</li><li>• Kombination der Kriterien für Myelodysplasie und Myeloproliferation</li><li>• keine kürzlich vorangegangene zytotoxische Therapie bzw. Therapie mit Wachstumsfaktoren</li></ul>	< 20 %	< 20 %

\*immer Ausschluss von *BCR-ABL1* positiver CML, PV, ET, PMF, Ausschluss von Rearrangements von *PDGFRA*, *PDGFRB* oder *FGFR1* und der *PCM1-JAK2* Fusion; Ph: Philadelphia; CML: chronische myeloische Leukämie; PMF: primäre Myelofibrose; PV: Polycythaemia vera; ET: essenzielle Thrombozythämie

### 3.2 Akute Leukämien

Akute Leukämien sind aus Gründen der morphologischen Didaktik hier zu besprechen, da es sich bei ihnen um ein Überwiegen „mononukleärer“ Zellen (Kap. 3.1) handelt. Eine Übersicht über verschiedene Leukämieformen vermittelt ► Tab. 3.6.

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation (2017) sind akute Leukämien vielfach zur **Klassifikation** auf der Basis ihrer genetischen, molekulargenetischen oder immunphänotypischen Eigenschaften zu unterteilen. Dies ist sicher eine richtige Entwicklung. Da hier aber die Morphologie im Vordergrund steht, werden die zur **Diagnostik** wichtigen phänotypischen Veränderungen parallel zu den klassifizierenden Aspekten nach der WHO dargestellt.

#### 3.2.1 Blutbild bei akuten Leukämien

Bei allen akuten Leukämien kommt es zu einer rasch progredienten Verminderung der reifen Granulozyten, Thrombozyten und Erythrozyten. Meist steigt gleichzeitig die Zahl der Leukozyten durch das Auftreten der leukämischen bzw. mononukleären Zellen an.

Tab. 3.6 Übersicht über akute und chronische Leukämien (WHO 2017).

Leukämietyp	Systematik/Klinik bei Diagnose
<b>akute Leukämien</b>	
<i>akute myeloische Leukämie (AML)</i>	
nach WHO-Klassifikation: AML mit rekurrenten genetischen Aberrationen, AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen, Therapie-assoziierte AML und AML, nicht weiter klassifiziert	immer akute Erkrankung, oft mit Fieber und Blutungsneigung
<i>akute lymphatische Leukämie (ALL) der B-, T- und NK-Zell-Reihe</i>	
nach WHO: Precursor B-/T-/NK-lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom	u. U. Lymphadenopathie (B- und T-Linie) und Thymusinfiltrate (bei T-ALL)
<i>akute biphänotypische Leukämie</i> („acute leukemias of ambiguous lineage“)	
	immunologische myeloische und lymphatische Merkmale
<b>chronische myeloische Leukämie, <i>BCR-ABL1</i> positiv</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• myeloproliferative Erkrankung</li> <li>• Nachweis der <i>BCR-ABL1</i>-Genfusion (Kap. 3.3.3)</li> </ul>	chronischer Verlauf, meist mit Splenomegalie und ausgeprägter Leukozytose
<b>chronische lymphatische Leukämie (CLL) und andere leukämische Lymphome</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• B-CLL, T-PLL (selten; Kap. 3.1.2)</li> <li>• B-Prolymphozytenleukämie (B-PLL; Kap. 3.1.2)</li> <li>• Haarzellleukämie (Kap. 3.1.2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CLL, PLL und Haarzellleukämie: primär leukämische Lymphome mit chronischem Verlauf</li> <li>• alle übrigen reifzelligen B-Zelllymphome können sekundär leukämisch werden</li> </ul>
<b>chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML)</b>	
Entität aus dem Überlappungsbereich der myeloproliferativen und myelodysplastischen Erkrankungen (nach WHO: „Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms“) (Kap. 3.1.4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subakutes Krankheitsbild</li> <li>• heterogene Verläufe</li> <li>• Übergang in s-AML in einem Teil der Fälle</li> </ul>

### Merke

### M!

Es ist hervorzuheben, dass ca. 1/4 aller akuten Leukämien mit normalen oder gar verminderten Gesamtleukozytenzahlen einhergeht. Dies gilt speziell auch für die akute Promyelozytenleukämie, die 30 % aller AML mit Leukozytenwerten bei Diagnose  $< 1 \text{ G/l}$  ausmacht. Bei Nachweis von Leukämiezellen im Blut ohne Erhöhung der Leukozytenzahl spricht man von subleukämischer Verlaufsform; sind gar keine Leukämiezellen im peripheren Blut nachweisbar, spricht man von einer aleukämischen Verlaufsform. Eine Knochenmarkpunktion ist in allen Fällen bei Verdacht auf akute Leukämie notwendig.

### 3.2.2 Mikroskopische Detektion von leukämischen Zellen

An lockeren Ausstrichstellen kann man bei allen Formen akuter Leukämie erkennen, dass der Kerncharakter nicht dicht und „schollig“ wie bei Lymphozyten (► Abb. 2.9), sondern eher feinstrukturiert-unruhig, oft „grißig“ ist. Die sorgfältige Analyse des Blutbilds ist vor der Knochenmarkanalyse indiziert.

Bei der Mehrzahl der Fälle wird die hohe Leukozytenzahl die Diagnose einer akuten Leukämie erleichtern. Neben den blastären Zellen trifft man oftmals auf einen wechselnd großen Rest von segmentkernigen neutrophilen Granulozyten. Die Lücke in der Reifungsreihe zwischen Blasten und reifen Zellen wird als „Hiatus leucaemicus“ bezeichnet. Im Gegensatz dazu findet man bei reaktiven Prozessen oder der *BCR-ABL1*-positiven chronischen myeloischen Leukämie (CML) eine lückenlose Linksverschiebung der Granulopoese.

### 3.2.3 Weiterführende Diagnostik

Darüber hinaus muss jeder Verdachts- oder gesicherte Fall einer akuten Leukämie durch Zytochemie (Myeloperoxidase und Esterase) abgeklärt werden. Ferner ist die Sicherung der Linienzugehörigkeit bzw. auch des Reifegrads (bei ALL) durch die multiparametrische Durchflusszytometrie bei jedem Fall einer akuten Leukämie indiziert.

### Diagnosegang bei Verdacht auf akute Leukämie

- Zytomorphologie und Zytochemie von peripherem Blut **und** Knochenmark (EDTA-Material!)
- Materialabnahme für
  - Immunphänotypisierung (EDTA oder Heparin)



- Chromosomenanalyse (Heparin!)
- ggf. FISH (EDTA oder Heparin)
- Molekulargenetik (EDTA oder Heparin)

## Morphologisch-zytochemische Differenzierung

Nach der orientierenden morphologischen Diagnose einer akuten Leukämie (s. o.) muss der Versuch einer Feindifferenzierung mit zytochemischen Methoden (an frisch eingesandten Ausstrichen des Blutes oder Knochenmarks) erfolgen. Bei positiver Peroxidasereaktion ( $\geq 3\%$  der Blasten) kommt eine myeloische oder monozytäre akute Leukämie (AML), bei Peroxidase-negativer Reaktion eine akute lymphatische Leukämie (ALL), aber auch eine AML mit minimaler Differenzierung infrage. Dieser ersten Zuordnung auf der Basis der Zytomorphologie und Zytochemie folgt die Analyse der Oberflächen- und intrazellulären Marker durch die Immunphänotypisierung.

## Klassifikation akuter Leukämien

Wenngleich im Folgenden noch genauer auf die Morphologie der akuten myeloischen (AML) und akuten lymphatischen Leukämie (ALL) eingegangen wird, soll hier bereits ein kurzer Überblick über die Rolle der einzelnen diagnostischen Methoden zur Klassifikation der akuten Leukämien vermittelt werden.

### Akute myeloische Leukämie

Bei der AML ist die Morphologie (► Tab. 3.7) im klinischen Alltag immer noch sehr relevant. Fallen atypische Promyelozyten z.T. mit vielen Auerstäbchen (= „Faggot Cells“) oder Blasten mit bilobulärer Kernstruktur auf, muss unverzüglich weiterführende Diagnostik bezüglich der Frage einer akuten Promyelozytenleukämie (APL) erfolgen: Anhand der FISH- oder PCR-Analyse kann binnen weniger Stunden die Frage einer APL mit der Translokation  $t(15;17)/PML-RARA$  geklärt werden. Bei diesem AML-Subtyp verhindert oder terminiert eine frühzeitige Therapie mit hochdosierter all-trans-Retinsäure (ATRA) und Arsen die charakteristischen thromboembolischen und Blutungskomplikationen; die Heilungschance liegt bei richtigem Therapiestart bei 90%.

Nach der aktuellen WHO-Klassifikation liegt bei einem Blastenanteil von mindestens 20% eine AML vor (in Abgrenzung zum MDS mit bis zu 19% Blasten). Bei einigen wenigen (genetisch definierten) AML-Subtypen wird eine AML unabhängig vom Blastenanteil diagnostiziert (bei der AML mit der  $t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1$ , bei der APL mit  $PML-RARA$ , und auch bei der AML mit abnormen Eosinophilen und einer  $inv(16)$  oder  $t(16;16)$  bzw. einem  $CBFB-MYH11$ ) (► Tab. 3.8).

**Tab. 3.7** Einteilung der akuten myeloischen Leukämien (AML) nicht weiter klassifiziert nach der WHO-Klassifikation (2017).

Klassifikation nach WHO (2017)	Morphologie	Myelo-peroxidase	Esterase	Immun-phänotyp
AML mit minimaler Differenzierung	minimale Markerdifferenzierung, undifferenzierte Blasten ohne Granula; nur durch Zytochemie und Immunphänotypisierung von der ALL zu unterscheiden	< 3 %	–	Expression von $\geq 2$ myeloischen Markern: CD13, CD117, CD33, MPO evtl. nachweisbar cyCD3–, cyCD79a–, cyCD22–
AML ohne Ausreifung	AML mit deutlicher Markerdifferenzierung (jedoch ohne morphologische Differenzierung); minimale Granulierung der Blasten möglich	$\geq 3 \%$	–	MPO +, CD13 +/–, CD33 +/–, CD117 +/–, cyCD3–, cyCD79a–, cyCD22–
AML mit Ausreifung	AML mit morphologischer Ausreifung; mind. 10 % aller Zellen auf der Stufe eines Promyelozyten oder darüber hinaus	$\geq 3 \%$	–	MPO +, CD13 +/–, CD33 +/–, CD117 +/–, CD65 +/–, CD15 +/–
akute myelomonozytäre Leukämie	Blasten z. T. myeloischer Herkunft, z. T. ( $\geq 20 \%$ ) monozytär bzw. EST-positiv AML FAB4 Eo entspricht AML mit inv16 oder t(16;16) (CBFB-MYH11)	$\geq 3 \%$	$\geq 20 \%$	MPO +/–, CD13 +/–, CD33 +/–, CD117 +/–, CD65 +/–, CD15 +/–, CD14 +/–, CD64 +/–
akute Monoblasten-/ Monozytenleukämie	akute Monoblastenleukämie: überwiegend Monoblasten akute Monozytenleukämie: überwiegend reifere Promonozyten oder Monozyten	$\pm$	+++ ( $\geq 80 \%$ )	MPO –/+, CD13 +/–, CD33 ++/+–, CD117 –/+, CD15 +/–, CD65 +/–, CD14 +/–, CD64 ++/+–

Tab. 3.7 Fortsetzung

Klassifikation nach WHO (2017)	Morphologie	Myelo-peroxidase	Esterase	Immun-phänotyp
reine Erythro-leukämie	Anteil erythroider Vorläufer bei >80 % der Knochenmarkzellen, mit $\geq 30$ % Pro-erythroblasten, kaum myeloische Blasten	–	–	erythropoetische Vorläuferzellen: Glycophorin +/–, CD71 +/–, CD117 +/–, CD36 +/–
akute Megakaryoblastenleukämie	sehr polymorphe Blasten, z. T. mit Vakuolisierung oder Zytoplasmaausläufern	–	–	MPO–, CD13–/+ , CD33–/+ , $\geq 1$ Thrombozyten-Glycoprotein(e): CD41 +/–, CD61 +/–, CD42b +/–
akute Basophilenleukämie	primäre Differenzierung zu Basophilen, Blasten weisen ein großes Kern : Zytoplasma-Verhältnis auf, Kern polymorph: oval, rund oder irregulär	±	±	CD13 +, CD33 +, CD123 +/–, CD203c +/–, CD11b +/–, negativ für andere monozytische Marker
akute Panmyelose mit Myelofibrose	hyperzelluläres und diffus fibrotisches Knochenmark; KM-Aspiration oft nicht möglich; Panmyelose: variabler, erhöhter Anteil an erythroiden, granulozytären und thrombozytären Vorläufern	±	–	CD34 +/– und $\geq 1$ myeloische(s) Antigen(e): CD13 +/–, CD33 +/–, CD117 +/–, MPO–/+ , erythroide Antigene –/+

positive Marker mit Pluszeichen +, fehlende Marker mit Minuszeichen –; starke Expression ++, sehr starke Expression +++, variable Expression ±; cy: zytoplasmatisch

**Tab. 3.8** Klassifikation der akuten myeloischen Leukämien (AML) und verwandter Vorläufer-Neoplasien nach WHO (2017).

AML-Subtyp	Klassifikation
AML mit rekurrenten genetischen Veränderungen („AML with recurrent genetic abnormalities“)	<ul style="list-style-type: none"><li>• AML mit t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i></li><li>• AML mit inv(16)(p13.1;q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i></li><li>• akute Promyelozytenleukämie (APL) mit <i>PML-RARA</i></li><li>• AML mit t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>KMT2A-MLLT3</i></li><li>• AML mit t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i></li><li>• AML mit inv(3)(q21.3q26.2) oder t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i></li><li>• AML (megakaryoblastisch) mit t(1;22)(p13.3;q13.1); <i>RBM15-MKL1</i></li><li>• AML mit <i>BCR-ABL1</i> (provisorische Entität)</li><li>• AML mit <i>NPM1</i>-Mutation</li><li>• AML mit biallelischer <i>CEBPA</i>-Mutation</li><li>• AML mit mutiertem <i>RUNX1</i> (provisorische Entität)</li></ul>
AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen („AML with myelodysplasia-related changes“)	<ul style="list-style-type: none"><li>• mit vorausgegangenem myelodysplastischem Syndrom (MDS) oder vorausgegangener myelodysplastischen/myeloproliferativen Neoplasie (MDS/MPN)</li><li>• mit multilineärer Dysplasie (2–3 hämatologische Reihen); <math>\geq 50\%</math> Zellen zeigen Dysplasie</li><li>• aufgrund zytogenetischer Aberrationen, die mit einem MDS assoziiert werden (z. B. Anomalien der Chromosomen 5, 7, 13, 17)</li></ul>
Therapie-assoziierte myeloische Neoplasien („Therapy-related myeloid neoplasms“)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Therapie-assoziierte MDS (t-MDS)</li><li>• Therapie-assoziierte MDS/MPN (t-MDS/MPN)</li><li>• Therapie-assoziierte AML (t-AML)</li></ul> nach vorangegangener radiotherapeutischer Behandlung und/oder Therapie mit zytotoxischen Agenzien (wie z. B. Alkylanzien, Topoisomerase-II-Inhibitoren)
AML, nicht weiter klassifiziert („AML, not otherwise specified; NOS“)	<ul style="list-style-type: none"><li>• AML mit minimaler Differenzierung</li><li>• AML ohne Ausreifung</li><li>• AML mit Ausreifung</li><li>• akute myelomonozytäre Leukämie</li><li>• akute Monoblasten-/Monozytenleukämie</li><li>• reine Erythrozytenleukämie</li><li>• akute Megakaryoblastenleukämie</li><li>• akute Basophilenleukämie</li><li>• akute Panmyelose mit Myelofibrose</li></ul>
myeloisches Sarkom	extramedulläre Manifestation der AML (= Chlorom)

Tab. 3.8 Fortsetzung

AML-Subtyp	Klassifikation
Myeloproliferation in Assoziation zum Down-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> <li>• transiente abnormale Myelopoese (TAM): bei 10 % aller Neugeborenen mit Down-Syndrom, meist spontane Rückbildung</li> <li>• myeloische Leukämie bei Down-Syndrom (bei 20–30 % der Kinder mit einer TAM-Historie), i. d. R. 1–3 Jahre nach TAM</li> </ul>

## Akute lymphatische Leukämie

Morphologisch sind besonders die Fälle von Burkitt-Lymphom/reifer B-ALL wichtig, wobei die Blasten mit sehr basophilem Zytoplasma und Vakuolen auffallen. Da die Patienten oftmals durch die große Lymphomlast vital gefährdet sind, ist der rasche Beginn mit speziellen und intensiven Therapieprotokollen sehr wichtig. Ergibt sich also morphologisch oder klinisch der Verdacht auf eine reife B-ALL bzw. ein Burkitt-Lymphom, sollte unverzüglich neben der Immunphänotypisierung speziell die Diagnostik auf *MYC*/8q24-Rearrangements, z. B. mittels Interphase-FISH, initiiert werden.

## Interaktion verschiedener diagnostischer Methoden

Die Diagnostik der akuten Leukämien basiert auf einem Zusammenspiel der phänotypischen Charakterisierung (Zytomorphologie, Zytochemie und Immunphänotypisierung, Histologie und Immunhistologie) mit den genetischen Methoden: Zytogenetik (anhand von Chromosomenanalysen), FISH und Molekulargenetik. Diesen Aspekten wird die aktuelle WHO-Klassifikation (2017) gerecht, die im Sinne einer Hierarchie genetische, morphologische und anamnestische Befunde bei AML (► Tab. 3.7, ► Tab. 3.8) und ALL berücksichtigt. Erstmalig werden auch myeloische Neoplasien mit Keimbahn-Prädisposition erfasst.

### Merke

### M!

#### Charakteristika der akuten Leukämien

- **Erkrankungsalter:** in jedem Alter möglich
- **Klinik:** Mattigkeit, Fieber, ggf. Blutungszeichen. Bei ALL ggf. Lymphknoten- und Mediastinalbefall. Prinzipiell kann jedes Organ betroffen sein; Beispiele sind eine Meningeosis leucaemica (mit Infiltration der Meningen durch Leukämiezellen) bei ALL oder AML, oder eine Infiltration von Gingiva oder Haut bei AML.
- **Blutbild und Labor:**
  - meist Anämie, Thrombozytopenie
  - Leukozyten: in ~80 % aller Fälle im peripheren Blut stark erhöht, können aber auch erniedrigt oder normal sein
  - Im Differenzialblutbild überwiegen Blasten (unterschiedliche Morphologie).
- **weitere Laborparameter:**
  - Serumchemie: Laktatdehydrogenase (LDH), Elektrolyte, Nierenretentionsparameter
  - Cave: Tumorlysesyndrom mit Uratbelastung, akutem Nierenversagen und Hyperkaliämie bei gesteigertem Zellzerfall (Intervention: Rasburicase bei Hyperurikämie, forcierte Hydratation)
- **Diagnostik:**
  - Morphologie und Zytochemie (POX, EST, ggf. Eisen) aus peripherem Blut und Knochenmark
  - ggf. Liquorpunktion (immer bei ALL)
  - Immunphänotypisierung
  - Zytogenetik/FISH-Analytik
  - Molekulargenetik
- **Differenzialdiagnosen:**
  - transformierte myeloproliferative Erkrankung (z. B. *BCR-ABL1*-positive CML oder MPN)
  - leukämische Verlaufsformen von Lymphomen (inkl. CLL)
  - aplastische Anämie (bei hypozellulärem Knochenmark/peripherem Blut)
  - MDS, PNH
  - Metastasierung solider Tumoren ins Knochenmark (Karzinome, aber z. B. auch Rhabdomyosarkom)
- **Verlauf, Therapie:**
  - unbehandelt meist rasche Progredienz mit Infektionen oder Blutungen
  - akute Promyelozytenleukämie mit *t(15;17)/PML-RARA*: Gerinnungsstörung mit Blutungen oder thromboembolischen Komplikationen
  - Burkitt-Lymphom/reife B-ALL: abdominale Lymphommassen, hohe LDH
  - zügiger Beginn einer Chemotherapie in einer hämatologischen Fachabteilung
  - ggf. allogene Stammzelltransplantation bei hohem Rezidivrisiko unter konventioneller Therapie (z. B. nach den genetischen Befunden und MRD)

## Akute myeloische Leukämie (AML)

Zeigt sich der Befund einer akuten Leukämie, ist es zunächst von diagnostischer und therapeutischer Relevanz, eine Zuordnung zur myeloischen oder lymphatischen Reihe zu treffen. Die morphologische Untersuchung ermöglicht eine Zuordnung der das Blutbild beherrschenden Zellen zu Myeloblasten und Promyelozyten, Monozyten oder zu Blasten vermutlich lymphatischer Herkunft.

### WHO-Klassifikation

Die WHO-Klassifikation (2017) unterteilt die AML im Sinne einer Hierarchie zunächst nach genetischen Veränderungen und dann nach der Pathogenese (Morphologische und/oder zytogenetische Merkmale wie bei myelodysplastischen Syndromen: „AML with Myelodysplasia-related Changes“ bzw. Therapie-Assoziation: „Therapy related myeloid Neoplasms“). AML-Fälle, welche durch diese Kategorien nicht erfasst werden, sind Bestandteil der Kategorie „AML ohne weitere Zuordnung“ („Acute myeloid Leukemia, not otherwise specified“) und werden auf Basis ihrer Morphologie und der Immunphänotypisierung weiter unterteilt.

Dieses Vorgehen nach WHO trennt also im klinischen Alltag und auch wegen der Eile, die geboten ist, die Beschreibung des Phänotyps und des Genotyps: Der Phänotyp wird durch die Morphologie und Zytochemie erstellt, kombiniert mit der Immunphänotypisierung. Damit kann in vielen Fällen zunächst die nötige Therapie beginnen. Die Ergebnisse der Genetik, geliefert durch die klassische Chromosomenanalyse, ggf. ergänzt durch FISH und insbesondere die Molekulargenetik, und die Anamnese (z. B. t-AML) führen dann aber erst zur endgültigen Einteilung nach WHO.

Aus morphologischer Sicht ist also bei der AML der prozentuale Anteil der Blasten, die Komposition aus myeloischen, monozytären Blasten, der Anteil der erythrozytären Vorläufer im Knochenmark und ggf. der meist mittels Immunphänotypisierung möglichen Megakaryoblasten wichtig. Da hier aber die Morphologie im Mittelpunkt steht, wird im Folgenden auf die AML-Subgruppen aus dem Bereich der „AML ohne weitere Zuordnung“ („Acute myeloid Leukemia, not otherwise specified“) eingegangen.

### Akute myeloische Leukämie mit minimaler Differenzierung/ ohne Ausreifung und mit Ausreifung

Die Morphologie der Blasten (► Abb. 3.11) zeigt Vergrößerungen des Kernchromatins, Nukleolenausbildung und engeres und stärker basophiles Zytoplasma. Die Größe der Blasten variiert im Vergleich zu Lymphozyten bis auf das 3-Fache davon. Von lymphatischen Zellen sind sie oftmals durch einen unruhigeren, „feinretikulären“ Chromatincharakter abzugrenzen. Im Zytoplasma stellen

### Abb. 3.11 Akute myeloische Leukämien (AML)

- a Undifferenzierter Blast mit fein-dichtem Chromatin, Nukleolus (Pfeil) und engem basophilem Zytoplasma ohne Granula. Dieser Zelltyp steht beispielhaft für frühe myeloische Leukämien, deren endgültige Zuordnung über Oberflächenmarkeranalyse erfolgt (► Tab. 3.7).
- b Die Myeloperoxidasefärbung (MPO) als Charakteristikum der myeloischen Reihe ist erst ab dem Subtyp einer AML ohne Ausreifung nach WHO 2017 positiv. Schwach MPO-positiver Blast (1), stark positiver Eosinophiler (2) und positiver Myelozyt (3).
- c Fall einer FAB M2-AML.
- d Weiterer Fall einer AML mit Ausreifung. Die Zellen tragen z. T. beginnende Granulationen (1) und kristallfeine Auer-Stäbchen (2).

sich bisweilen „Auerstäbchen“ dar: Hierbei handelt es sich um kristalloide azurophile, nadelartige Granulationen. Einige Zellen können beginnende promyelozytäre Granulationen (bis 20 Granula) aufweisen.

Die „AML ohne Ausreifung“ und die „AML mit Ausreifung“ zeigen in  $\geq 3\%$  der Blasten eine Reaktion mit Myeloperoxidase. Die „AML mit minimaler Differenzierung“ zeigt  $< 3\%$  Myeloperoxidase.

Fälle von AML mit einer Translokation  $t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1$  zeigen meist den Subtyp AML mit Ausreifung und fallen durch zahlreiche lange, feine Auerstäbchen auf. Die Prognose ist günstig.

### Info

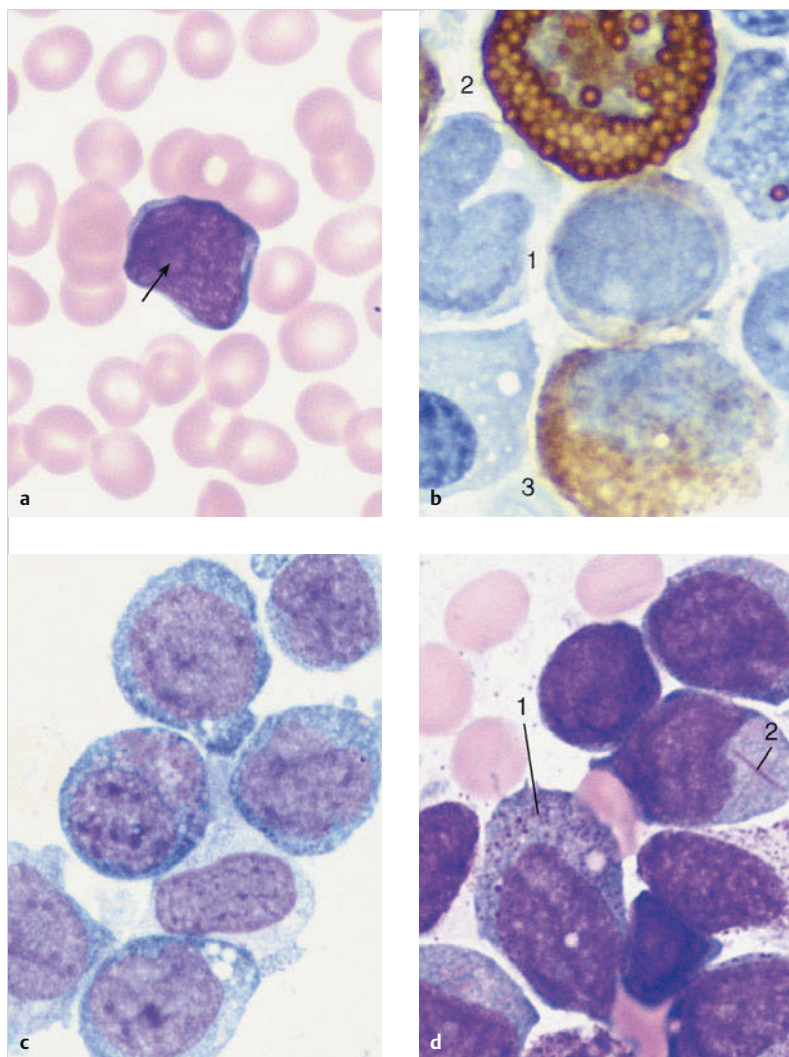
Grundlegendes Charakteristikum akuter Leukämien: Blasten verdrängen andere Zellreihen.

## Akute Promyelozytenleukämie und ihre Variante

Bei der akuten Promyelozytenleukämie (APL) finden sich sog. „atypische Promyelozyten“. Diese besitzen eine ausgeprägte promyelozytäre Granulation; es finden sich darüber hinaus zahlreiche Auerstäbchen (z. T. als sog. „Faggot Cells“; engl. faggot: Reisigbündel) (► Abb. 3.12a, ► Abb. 3.12b). In der Zytochemie sind fast 100 % der Zellen stark positiv für Myeloperoxidase.

Bei der Variante der APL finden sich überwiegend eingeschnürte, bilobuläre (= zweigelappte) Kernformen (► Abb. 3.12c). Das Zytoplasma ist in der Mehrzahl der Fälle fast oder komplett ungranuliert (Primärgranula, die man in der Pappenheim-Färbung nicht erkennen kann, die aber sehr intensiv mit Myeloperoxidase reagieren).





Sowohl die APL als auch deren Variante sind genetisch durch die Translokation  $t(15;17)/PML-RARA$  gekennzeichnet. Es gilt, die akute Promyelozytenleukämie möglichst früh korrekt zu diagnostizieren, da die Patienten durch die charakteristischen Blutungs- sowie thromboembolischen Komplikationen gefährdet sind. Eine frühzeitige Intervention mit all-trans-Retinsäure (ATRA) kombiniert mit Arsenitrioxid (ATO) kann diese Komplikationen fast vollständig verhindern bzw. zum Stillstand bringen. Bei adäquater Therapie ist die Chance auf eine dauerhafte Heilung sehr gut.

Die Diagnose „akute Leukämie“ ist auch ohne Zuordnung zu einer Untergruppe relevant.

### Akute myelomonozytäre Leukämie

Bei diesem morphologischen Subtyp sind sowohl Granulopoese ( $\geq 20\%$  Myeloblasten) als auch Monozytopoese ( $\geq 20\%$  Monoblasten bzw. Promonozyten) gesteigert, da beide (eng verwandten, Kap. 1.1.1) Zellreihen betroffen sind. Im peripheren Blut finden sich unreife myeloische Zellen (atypische Myelozyten bis Myeloblasten) neben monozytoiden Zellen (► Abb. 3.12d). Zytochemisch müssen  $\geq 3\%$  der Knochenmarkblasten positiv mit Peroxidase und  $\geq 20\%$  positiv mit Esterase reagieren (► Abb. 3.12f).

**Akute myelomonozytäre Leukämie mit abnormen Eosinophilen:** Hier handelt es sich um eine Variante mit abnormen Eosinophilen mit dunklen, purpur-violetten Granula (► Abb. 3.12e). Zytogenetik, FISH oder PCR zeigen bei diesem Subtyp mit einer recht günstigen Prognose eine  $inv(16)/t(16;16)/CBFB-MYH11$ .

### Akute Monoblasten- und Monozytenleukämie

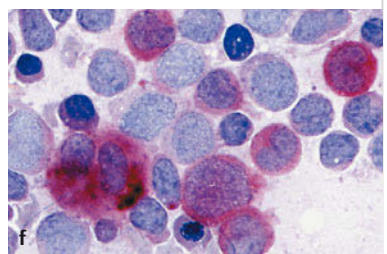
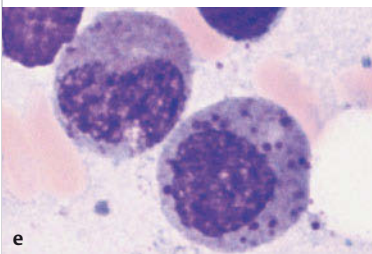
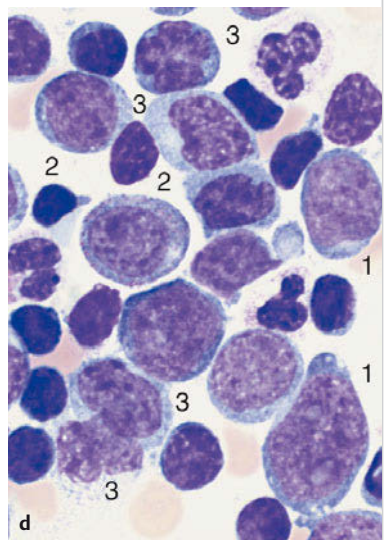
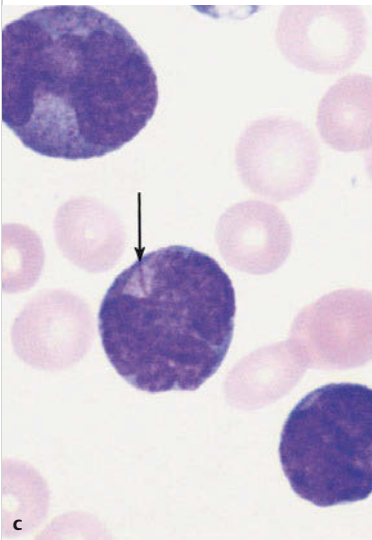
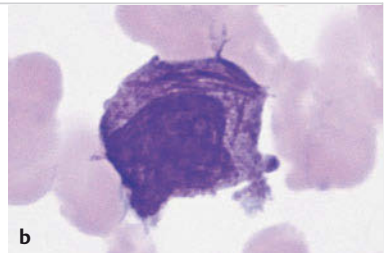
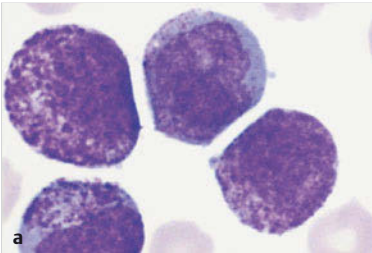
Die akuten monozytären Leukämien werden in zwei Subtypen unterteilt:

- **monoblastäre Form:** Es finden sich unreifere Blasten mit zarter Kernstruktur und hellgrau-blauem Zytoplasma (► Abb. 3.13a, ► Abb. 3.13c, ► Abb. 3.13d, ► Abb. 3.13e). Bei diesem Subtyp finden sich oft Rearrangements des *KMT2A*-

#### Abb. 3.12 Akute promyelozytäre und myelomonozytäre Leukämie.

- a Blutbild bei akuter Promyelozytenleukämie: intensive Zytoplasmagranulation.
- b Bei APL finden sich oft Auerstäbchen in Bündeln (sog. „Faggot“-Zelle).
- c Blutbild einer Variante der APL mit hantelförmigem Kern. Auerstäbchen (Pfeil).
- d Knochenmarkzytologie bei akuter myelomonozytärer Leukämie: neben Myeloblasten (1) und Promyelozyten (2) monozytoide Zellen (3).
- e Bei der myelomonozytären Leukämie mit abnormen Eosinophilen finden sich unreife Vorstufen der Eosinophilen mit dunklen Granula.
- f Esterase als Leitenzym der Monozytenreihe bei myelomonozytärer AML.

Gens auf dem Chromosomenabschnitt 11q23, welche zumeist prognostisch ungünstig sind (Ausnahme: t(9;11)(p22;q23) mit weniger ungünstiger Prognose).



### Abb. 3.13 Akute monoblastäre und erythrozytäre myeloische Leukämien.

- a Blasten mit weitem Zytoplasma bestimmen das Blutbild bei akuter Monoblastenleukämie.
  - b Reif erscheinende Monozyten bei akuter Monozytenleukämie.
  - c Homogene Infiltration des Knochenmarks durch Monoblasten. Nur noch Reste der Granulopoese (Pfeil).
  - d Gleicher Fall wie ► Abb. 3.13c nach Esterase-Reaktion. Die Monoblasten reagieren deutlich positiv (roter Farbton). Ein negativer Promyelozyt.
  - e Gleicher Fall wie ► Abb. 3.13c. In der Peroxidaserreaktion reagiert nur der Myelozyt in der Mitte positiv (brauner Farbton), die Monoblasten sind negativ.
  - f Bei akuter Erythroleukämie sind im Blut bisweilen auch Erythroblasten und Myeloblasten zu finden. Hier Knochenmarkzytologie bei Erythroleukämie: gesteigerte, dysplastische Erythropoese (z. B. 1) neben Myeloblasten (2).
- **monozytäre Form:** Hier zeigen sich sog. Promonozyten mit polymorphen, gefurchten und gebuchteten Kernen und z. T. zarten azurophilen Granulationen. Im peripheren Blut erscheinen monozytoide Zellen verschiedener Ausreifungsgrade, die nicht sicher von normalen Monozyten abgrenzbar sind (► Abb. 3.13b). In der Zytochemie reagieren bei monoblastärer und monozytärer AML  $\geq 80\%$  der Blasten stark mit Esterase, während die Peroxidaserreaktion meist komplett negativ oder nur bei wenigen Zellen positiv ausfällt.

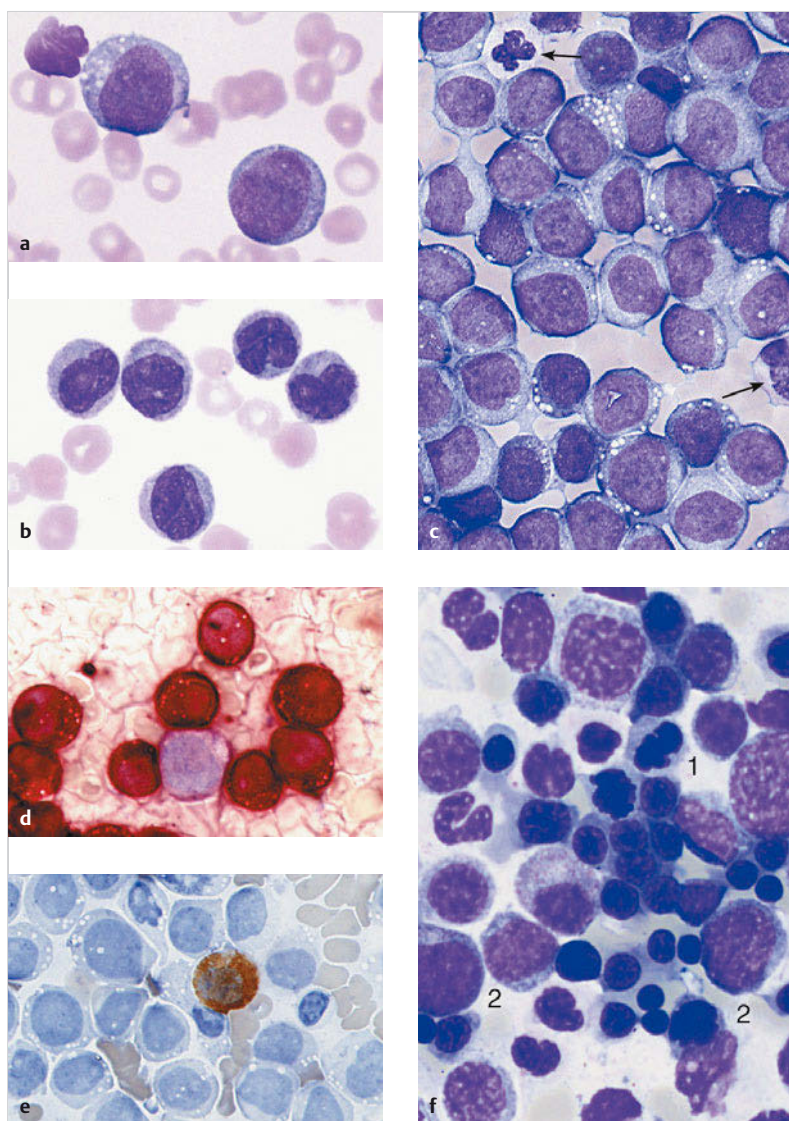
### Info

Akute Leukämien können auch von Monoblasten oder Vorläuferzellen der Erythropoese ausgehen.

## Akute Erythroleukämie

In der WHO-Klassifikation von 2017 werden neue Kriterien für die akuten Erythroleukämien festgelegt. Dabei müssen jetzt im Knochenmark  $\geq 20\%$  Myeloblasten vorliegen und die kernhaltigen Vorstufen der Erythropoese machen  $\geq 50\%$  aller Zellen aus („Acute erythroid Leukemia“ nach WHO) (► Abb. 3.13f). Bei diesem Subtyp sind Granulo- und Erythropoese betroffen. Viele der früheren akuten Erythroleukämien (ca.  $\frac{2}{3}$ , eigene Daten) werden mit der neuen Definition jetzt zu MDS-EB-1 oder MDS-EB-2.

Daneben führt die WHO den sehr seltenen Subtyp „Pure erythroid Leukemia“ auf, der im Minimum 80 % erythroide kernhaltige Zellen im Knochenmark aufweist; der Blastenanteil beträgt zumeist deutlich  $< 20\%$  aller nicht erythroiden kernhaltigen Zellen.





**Differenzialdiagnosen:** Mitunter stellt sich die Grenze zwischen den akuten Erythroleukämien und den MDS mit erythroider Hyperplasie schwierig dar. Ferner muss differenzialdiagnostisch bei Zytopenien mit roten Vorstufen im Blutbild auch an Knochenmarkkarzinosen gedacht werden, bei denen durch Zerstörung der „Knochenmark-Blut-Schranke“ unreife, rote (u. U. auch weiße) Zellen ins Blut gelangen (auch leuko-erythroblastisches Blutbild). Neben der Knochenmarkzytologie kommt hier der Histologie eine besondere Rolle zu. Auch Hämolyse und Hypersplenismus können diese Konstellation im peripheren Blut aufweisen.

### Akute Megakaryoblastenleukämie

Die akute Megakaryoblastenleukämie („Acute megakaryoblastic Leukemia“ nach WHO) betrifft v. a. Kinder, oftmals mit einem Down-Syndrom. In diesem Fall sollte sie als „myeloische Leukämie assoziiert mit Down-Syndrom“ eingeteilt werden. Bei erwachsenen AML-Patienten ist dieser Subtyp sehr selten. Man findet eine rasch progrediente Trizytopenie. Meist zeigt sich eine geringe Ausschwemmung entdifferenzierter mittelgroßer Blasten ohne Granula. Die Knochenmarkaspiration ist durch vermehrte Faserbildung sehr erschwert. Erst die Durchflusszytometrie (Expression der thrombozytären Antigene CD41 und CD61 auf den Blasten) und Knochenmarkhistologie können die Diagnose endgültig klären. Prognostisch ist die akute Megakaryoblastenleukämie im Allgemeinen ungünstig. Eine Ausnahme sind Kinder mit Down-Syndrom, welche ein gutes Ansprechen auf die Chemotherapie und eine bessere Prognose zeigen.

### AML mit Myelodysplasie-assoziierten Veränderungen

Die WHO-Klassifikation (► Tab. 3.8) berücksichtigt ferner eine Sonderstellung für AML mit MDS-assoziierten Veränderungen: „AML with Myelodysplasia-related Changes“. Diese wird dann als Diagnose vergeben, wenn die oben genannten anderen AML-Subtypen nicht vorliegen und die AML entweder durch die sekundäre Entstehung aus einem primären MDS, durch MDS-assoziierte zytogenetische Veränderungen (z. B. am Chromosom 7) oder Dysplasien in 2 – 3 Zellreihen charakterisiert ist (► Abb. 3.14).

- **Kriterien für Dysgranulopoese bei der AML:**  $\geq 50\%$  der neutrophilen Segmentkernigen sind agranulär oder hypogranulär; Pelger-Anomalien; Peroxidasedefekt
- **Kriterien für Dyserythropoese bei der AML:**  $\geq 50\%$  der roten Vorstufen zeigen eine der folgenden Anomalien: Karyorrhexis, megaloblastoide Züge, Mehrkernigkeit, Kernfragmentierung, Ringsideroblasten
- **Kriterien für Dysmegakaryopoese bei der AML:**  $\geq 50\%$  (von wenigstens 6) Megakaryozyten zeigen eine der folgenden Anomalien: Mikrokaryozyten, multiple separierte Kerne, große mononukleäre Formen

## Schwierigkeiten in der Differenzialdiagnose bei hypozellulärer AML

Gelegentlich findet sich bei Leukämien verschiedener WHO-Entitäten ein weitgehend leeres Knochenmark, das nur sehr wenige Blasten, meist nestförmig angehäuft, erscheinen lässt. Dies ist besonders bei sub- oder aleukämischen Verlaufsformen der Fall. In solchen Fällen muss versucht werden, durch die Histologie eine Abgrenzung zur aplastischen Anämie durchzuführen (Kap. 4.3.4).

## Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Wie bei der AML lassen sich auch bei der ALL eine Vielzahl von Subtypen auf der Basis der genetischen (► Tab. 3.9) und speziell der immunologischen Eigenschaften (► Tab. 3.10) unterscheiden.

### Morphologische Diagnostik

Akute lymphatische Leukämie-Blasten zeigen i. d. R. im Vergleich zur AML einen etwas kleineren Zellkern und eine dichtere Chromatinstruktur, die nur bei optimal lockerer Ausstrichtechnik einen feingrießigen Aufbau erkennen lässt. Das Zytoplasma ist knapp. Die Kernstruktur ist bei Fällen von ALL meist einheitlicher als bei AML, wo die Blasten häufig ein pleomorphes Aussehen haben. Im Gegensatz zu AML-Blasten finden sich bei ALL i. d. R. keine Granulationen im Zytoplasma.

Verwechslungsmöglichkeiten können mitunter mit der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) entstehen. Diese werden jedoch spätestens durch Analyse der Oberflächenmarker in der Immunphänotypisierung beseitigt.

### Weiterführende Diagnostik

Bei Verdacht auf eine ALL benötigt man zunächst die Zytochemie mit der Myeloperoxidase- und Esterasereaktion, welche i. d. R. beide negativ ausfallen. Mitunter, speziell bei Philadelphia-positiver ALL, kann ein geringer Prozentsatz der Blasten auch eine positive Reaktion mit der MPO zeigen.

### Unterteilung der ALL nach der Immunphänotypisierung

Obligatorisch ist bei der ALL aber vielmehr als die Morphologie die Immunphänotypisierung – zur Diagnose überhaupt, zur Bestätigung der Linienzugehörigkeit, aber auch zur Festlegung des Reifegrads: Man grenzt die Vorläuferleukämien (Pro-B-ALL, Common ALL = c-ALL, Prä-B-ALL) von der reifen B-ALL ab.

### Abb. 3.14 AML mit Mehrliniendysplasie und hypoplastische AML.

- a AML mit Dysplasie in Erythropoese, Granulopoese und Megakaryopoese: Megaloblastoide (dysplastische) Erythropoese (1) und dysplastische Granulopoese mit Pelger-Formen (2) und fehlender Granulation eines Myelozyten (3). Myeloblast (4).
- b Multiple separierte Kerne eines Megakaryozyten (1) einer AML mit Dysplasie. Dyserythropoese mit Karyorrhexis (2).
- c Hypoplastische AML. Über die Altersnorm hinausgehende Zellarmut des Knochenmarks. Regel zur Zellularität: Man hat normalerweise so viel Prozent Fettmark, wie man alt ist.
- d Hypoplastische AML. Vergrößerung des markierten Ausschnitts aus ► Abb. 3.14c. Überwiegen undifferenzierter Blasten (z. B. 1) mit Dysplasie.

Nach der WHO-Klassifikation (2017) wird die reife B-ALL allerdings den reifzelligen B-Zell-Neoplasien („Mature B-Cell Neoplasms“) zugeordnet und als „Burkitt-Lymphom“ bezeichnet. In der Zytomorphologie fallen die Blasten durch ein ausgeprägt basophiles Zytoplasma und Vakuolen auf (► Abb. 3.15). Dieser Subtyp verlangt eine besonders intensive Therapie und hat dann eine sehr gute Prognose.

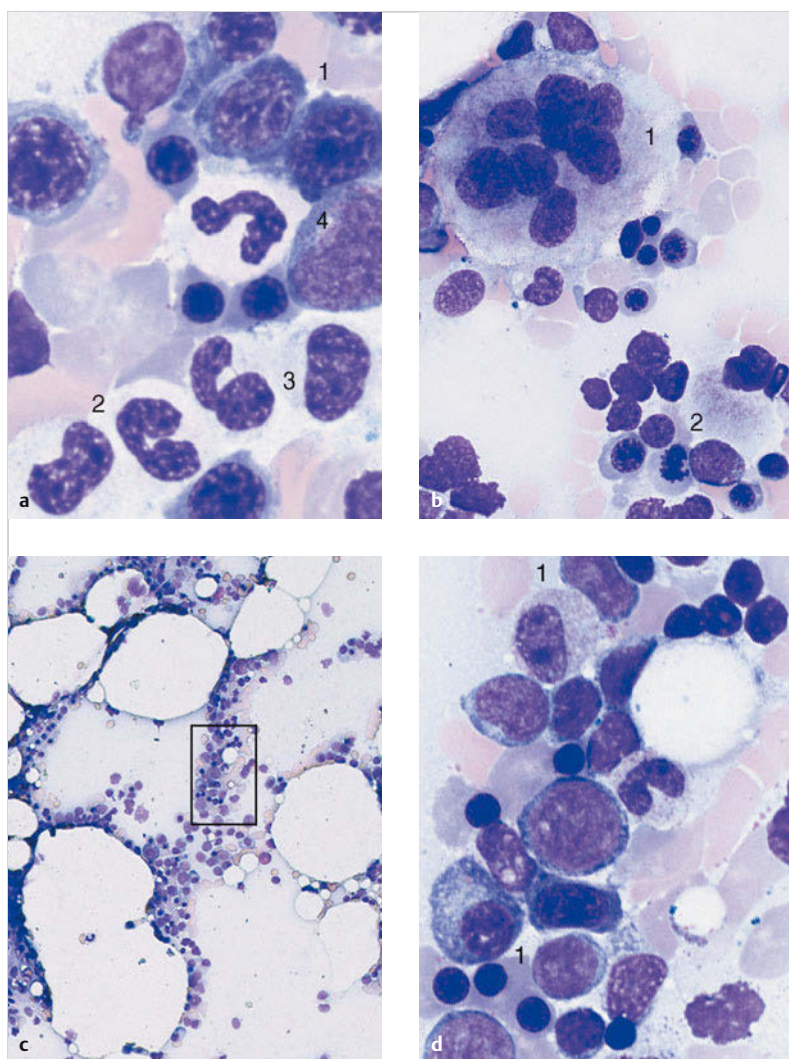
Bei Nachweis einer Expression des B-Zell-Antigens CD20 auf den leukämischen Blasten erhalten die Patienten zusätzlich zur Chemotherapie einen monoklonalen Antikörper mit Anti-CD20-Aktivität. Somit hat die Immunphänotypisierung auch für die Therapie der ALL höchste Relevanz.

## Genetische Charakterisierung

Zur Charakterisierung der ALL ist darüber hinaus die Zyto- und die Molekulargenetik von großer Bedeutung. Beispielsweise stellt der Nachweis einer Philadelphia-Translokation bzw.  $t(9;22)/BCR-ABL1$  bei einer ALL eine Indikation zur Ergänzung der Chemotherapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren dar. Dadurch konnte die Prognose dieses prognostisch ungünstigen Subtyps sehr verbessert werden. Bei erwachsenen Patienten gilt dieser genetische Subtyp immer noch als Indikation zu einer frühen allogenen Stammzelltransplantation in erster Remission aufgrund der kritischen Prognose.

Bei Kindern ist die  $t(12;21)/ETV6-RUNX1$  mit einer günstigen Prognose unter Standardtherapie verbunden. Eine allogene Stammzelltransplantation ist bei Kindern mit diesem Subtyp i. d. R. nicht erforderlich.





Tab. 3.9 Einteilung der lymphoiden Vorläufer-B-Zell-Neoplasien nach WHO (2017).

Subgruppen	Definition/genetische Aberration	Charakteristika
B-lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom, nicht weiter klassifiziert („B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, not otherwise specified; NOS“)	keine spezifischen genetischen Aberrationen	heterogene Gruppe
B-lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom mit rekurrenten genetischen Anomalien („B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, with recurrent genetic abnormalities“)	t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>	Philadelphia-positive ALL; Prognoseverbesserung durch Tyrosinkinase-Inhibitoren in Ergänzung zur Chemotherapie
	t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearrangiert	ungünstige Prognose
	t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>	Inzidenzpeak im Kindheitsalter; sehr günstige Prognose bei Kindern
	Hyperdiploidie (hyperdiploide ALL)	Inzidenzpeak im Kindheitsalter; sehr günstige Prognose bei Kindern
	Hypodiploidie (hypodiploide ALL)	ungünstige Prognose
	t(5;14)(q31.1;q32.1); <i>IGH/IL3</i>	sehr selten; Prognose nicht klar; oftmals mit Eosinophilie
	t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>	Inzidenzpeak im Kindheitsalter; Prognoseverbesserung durch moderne intensive Chemotherapie
	B-lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom, <i>BCR-ABL1</i> ähnlich (-like) (provisorische Entität) umfassendes Screening mittels FISH und Molekulargenetik nötig	ungünstige Prognose; Kinder mit <i>PDGFRB</i> -Translokation zeigen gutes Ansprechen auf Tyrosinkinase-Inhibitoren der ABL-Klasse
	lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom mit <i>iAMP21</i> (provisorische Entität)	ungünstige Prognose bei Kindern, u. U. Prognoseverbesserung durch intensivere Therapie

v: verschiedene Partnergene

**Tab. 3.10** Immunologische Klassifikation der akuten lymphatischen Leukämien (ALL) der B- und T-Linie.

B-Linie	CD19/cyCD79a + oder CD19/cyCD22 +
Pro-B-ALL	–
common-ALL (c-ALL)	CD10 +
Prä-B-ALL	cyIgM +
Burkitt-Lymphom/reife B-ALL	slgM +
T-Linie	cyCD3 +
Pro-T-ALL	CD7 +
Prä-T-ALL	CD2 + und/oder CD5 + und/oder CD8 +
kortikale T-ALL	CD1a +
reife T-ALL	sCD3 + , CD1a–, TCR $\alpha/\beta$ + , $\gamma/\delta$ +

s: „Surface“, Expression des Antigens auf der Zelloberfläche; cy: Expression im Zytoplasma; TCR: T-Zell-Rezeptor

### Info

Die Blasten der akuten lymphatischen Leukämien sind variabel, die Subtypen nur immunologisch verlässlich unterscheidbar.

## Myelodysplastische Syndrome (MDS)

### Pathogenese und Verlauf

Myelodysplastische Syndrome werden als klonale Erkrankungen auf der Ebene der hämatopoetischen Stammzelle aufgefasst. Sie sind durch eine progrediente Knochenmarkinsuffizienz mit mehr oder weniger starker Zellverminderung im peripheren Blut in 1 – 3 hämatopoetischen Reihen gekennzeichnet. Bei einem Teil der Patienten geht die Erkrankung über eine allmähliche Blastenvermehrung in eine sekundäre AML (s-AML) über.

### Diagnostik

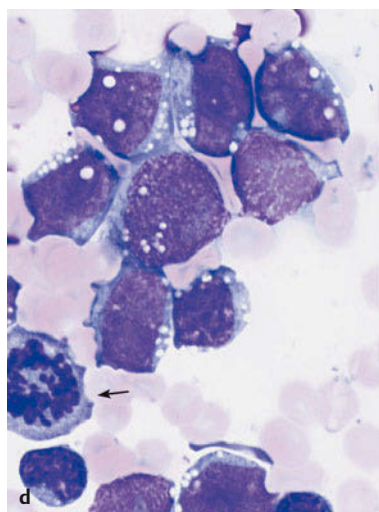
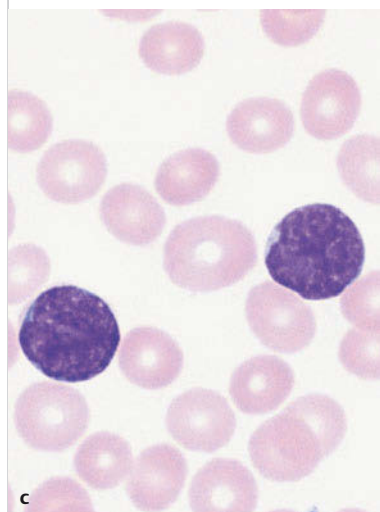
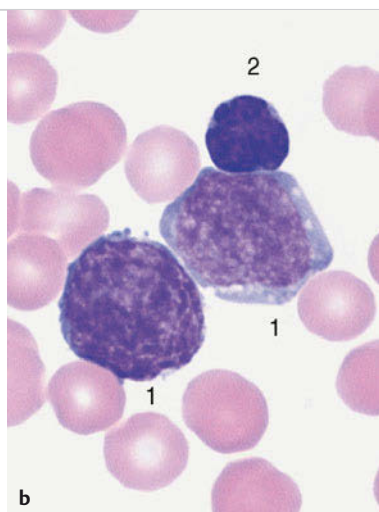
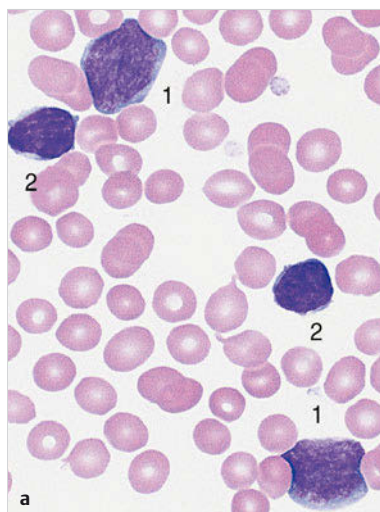
Bei Verdacht auf ein MDS kommt der Zytologie von Knochenmark und peripherem Blut die zentrale Rolle zu. Gerade beim initialen MDS ist in vielen Fällen die Abgrenzung von reaktiv-toxischen Veränderungen (z. B. bei Alkoholabusus, Medikamenteneinnahme) schwierig; mitunter werden Verlaufskontrollen in z. B. 3-monatigen Abständen notwendig, bis die Diagnose sicher gestellt werden kann. Des Weiteren sollte immer eine Zytochemie mit der Myelo-

### Abb. 3.15 Akute lymphatische Leukämien (ALL).

- a Übersichtsvergrößerung: Blasten (1) und Lymphozyten (2) bei ALL. Der Charakter der Blasten ist immunologisch weiter zu klären (Common-ALL).
- b Gleicher Fall wie ► Abb. 3.15a. Dichte irreguläre Kernstruktur und das enge Zytoplasma der Blasten (1) Lymphozyt (2).
- c Bei gefurchten ALL-Blasten Abgrenzung zu kleinzelligen Lymphomen (z. B. Mantelzelllymphom ► Abb. 3.5a) durch Oberflächenmarkeranalyse.
- d Knochenmark: große, vakuolisierte Blasten, typisch für die reife B-ALL bzw. Burkitt-Lymphom; hier Reste dysplastischer Erythropoese (Pfeil: Mitose).

peroxidase durchgeführt werden. Ein partielles oder vollständiges Fehlen der Myeloperoxidase-Reaktion in den Zellen der Granulopoese kann ein Zeichen von Dysplasie sein. Die Eisenfärbung ist zur Erkennung von Ringsideroblasten unabdingbar.

Da ca. 50 % der Patienten mit MDS zytogenetische Veränderungen zeigen, ist die Durchführung einer Chromosomenanalyse obligat. Finden sich MDS-typische Veränderungen (z. B. eine 5q-Deletion), kann dies die Diagnose stützen. Diese Befunde werden auch für die WHO-Klassifikation benötigt sowie zur Prognoseeinordnung (IPSS-R). Immunphänotypisierung und Molekulargenetik haben in den letzten Jahren zunehmend ihren Platz in der Diagnostik der myelodysplastischen Syndrome gefunden. Speziell der Nachweis molekularer Mutationen bei ca. 90 % aller Patienten ist von diagnostischer Hilfe und lässt Muster erkennen. Die Abgrenzung von „reaktiv“ wird dadurch leichter. Zu bedenken ist weiter, dass man auch bei im Blutbild hämatologisch Gesunden molekulare Veränderungen finden kann. Diese als CHIP (Clonal Hematopoiesis of indeterminate Potential) bezeichneten Befunde haben zunehmend diagnostische und klassifikatorische Bedeutung erlangt. Umso notwendiger ist es, immer von der Morphologie ausgehend, die Befunde der Zyto- und Molekulargenetik bei der Frage eines MDS zu bewerten.



## Merke

## M!

### Kennzeichen myelodysplastischer Syndrome

- Anämie, Bi- oder Panzytopenie ohne andere Ursache
- Dyserythropoese mit z. T. starker Größenvarianz der Erythrozyten; im Knochenmark oft megaloblastoide Veränderungen und/oder Ringsideroblasten
- Dysgranulopoese mit Pseudo-Pelger-Bildung (Hyposegmentierung) und Hypogranulation (oft mit Myeloperoxidasedefekt) der Segment- und Stabkernigen in Blut und Knochenmark (► Abb. 3.16)
- Dysmegakaryopoese mit Mikromegakaryozyten oder mehrkernigen Megakaryozyten
- wichtig: Das Kriterium einer Dysplasie ist beim MDS bereits beim Nachweis von  $\geq 10\%$  dysplastischer Zellen in der betreffenden hämatopoetischen Linie (Granulopoese, Erythropoese, bzw. Megakaryopoese) erfüllt.
- zytogenetische Aberrationen bei ca. 50 % aller MDS-Fälle: z. B. 5q-Deletion, 17p13-Deletion (*TP53*-Tumorsuppressorgen), komplexer Karyotyp ( $\geq 3$  klonale zytogenetische Veränderungen)

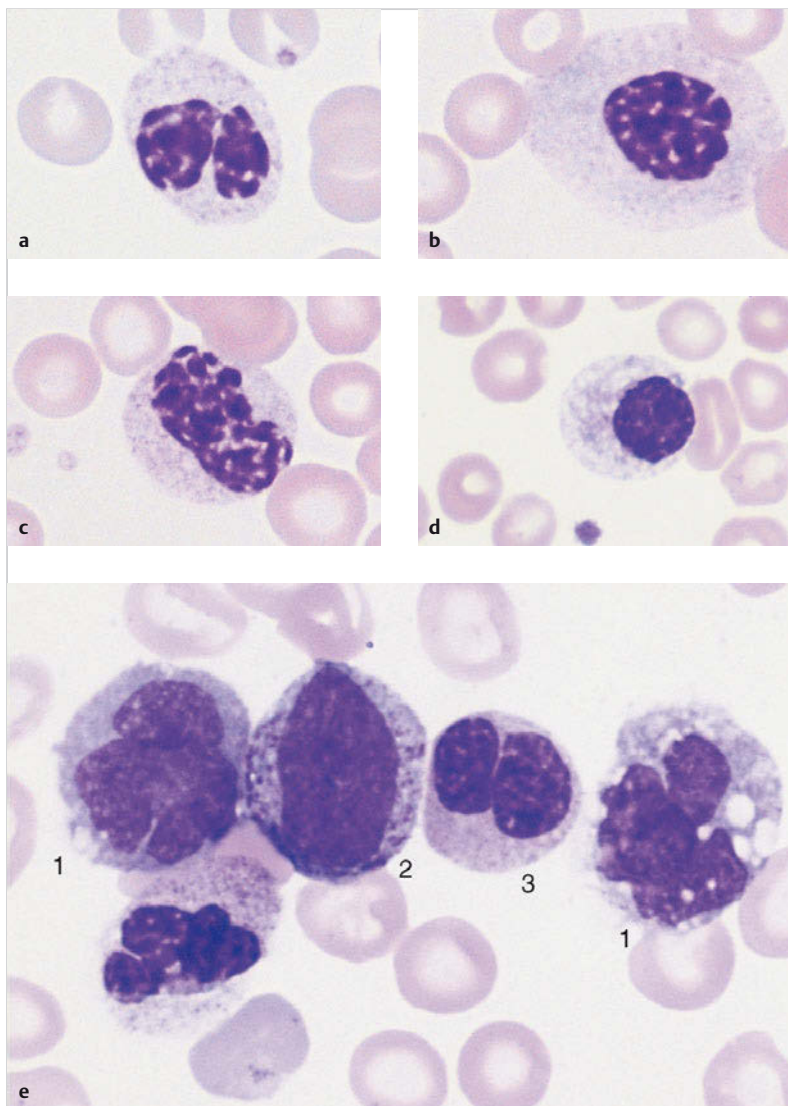
## WHO-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome

Die WHO hat ein differenziertes System zur Einteilung der myelodysplastischen Syndrome entwickelt (► Tab. 3.11): Die verschiedenen Subtypen werden auf der Basis von Dysplasien, Blastenanteil im peripheren Blut bzw. Kno-

### Abb. 3.16 Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML).

- a Verschiedene Ausprägungen der Kernreifungsstörung vom Pseudo-Pelger-Typ (die Hypogranulation des Zytoplasmas betrifft auch normal segmentierte Granulozyten). Diese Veränderungen kommen u. a. bei MDS oder nach Chemotherapie vor.
- b Verschiedene Ausprägungen der Kernreifungsstörung vom Pseudo-Pelger-Typ (die Hypogranulation des Zytoplasmas betrifft auch normal segmentierte Granulozyten). Diese Veränderungen kommen u. a. bei MDS oder nach Chemotherapie vor.
- c Verschiedene Ausprägungen der Kernreifungsstörung vom Pseudo-Pelger-Typ (die Hypogranulation des Zytoplasmas betrifft auch normal segmentierte Granulozyten). Diese Veränderungen kommen u. a. bei MDS oder nach Chemotherapie vor.
- d Verschiedene Ausprägungen der Kernreifungsstörung vom Pseudo-Pelger-Typ (die Hypogranulation des Zytoplasmas betrifft auch normal segmentierte Granulozyten). Diese Veränderungen kommen u. a. bei MDS oder nach Chemotherapie vor.
- e Blutbild bei CMML: Monozyten (1), Promyelozyt (2) und Pseudo-Pelger-Zelle (3), Thrombozytopenie.

chenmark oder Kriterien wie Ringsideroblasten unterteilt. Auch die Zytogenetik stratifiziert. Neuerdings spielt das Gen *SF3B1* eine Rolle.





Tab. 3.11 Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome (MDS) nach WHO (2017).					
Entität	Dysplasie	Blasten im peripheren Blut	Blasten im Knochenmark	Ringsideroblasten im Knochenmark (% der erythroiden Zellen)	Zytogenetik
MDS mit unilineärer Dysplasie (MDS-SLD)	1 Zellreihe	< 1 % keine Auerstäbchen	< 5 % keine Auerstäbchen	< 15 % (< 5 % bei SF3B1 Mutation)	alle, außer MDS mit del(5q)
MDS mit multilineärer Dysplasie (MDS-MLD)	2–3 Zellreihen	< 1 % keine Auerstäbchen	< 5 % keine Auerstäbchen	< 15 % (< 5 % bei SF3B1 Mutation)	alle, außer MDS mit del(5q)
MDS mit Ringsideroblasten (MDS-RS)					
• MDS-RS und unilineärer Dysplasie (SLD)	nur Dysplasie der Erythropoese	< 1 %, keine Auerstäbchen	< 5 %, keine Auerstäbchen	≥ 15 % (5–14 % bei SF3B1-Mutation)	alle, außer MDS mit del(5q)
• MDS-RS und multilineärer Dysplasie (MLD)	2–3 Zellreihen	< 1 %, keine Auerstäbchen	< 5 %, keine Auerstäbchen	≥ 15 % (5–14 % bei SF3B1-Mutation)	alle, außer MDS mit del(5q)
MDS mit isolierter del (5q)	1–3 Zellreihen	< 1 % keine Auerstäbchen	< 5 % keine Auerstäbchen	irrelevant	del(5q) allein oder mit einer zusätzlichen Aberration, außer Verlust von Chromosom 7 oder del(7q)



Tab. 3.11 Fortsetzung

Entität	Dysplasie	Blasten im peripheren Blut	Blasten im Knochenmark	Ringsideroblasten im Knochenmark (% der erythroiden Zellen)	Zyto-genetik
MDS mit Blastenexzess (MDS-EB)					
• MDS-EB-1	0–3 Zellreihen	2–4 %, keine Auerstäbchen	5–9 %, keine Auerstäbchen	irrelevant	alle
• MDS-EB-2	0–3 Zellreihen	5–19 %, oder Auerstäbchen	10–19 %, oder Auerstäbchen	irrelevant	alle
MDS, nicht klassifizierbar (MDS-U)					
• mit 1 % Blasten im Blut	1–3 Zellreihen	= 1 %, keine Auerstäbchen	< 5 %, keine Auerstäbchen	irrelevant	alle
• mit unilineärer Dysplasie und Panzytopenie	1 Zellreihe	< 1 %, keine Auerstäbchen	< 5 %, keine Auerstäbchen	irrelevant	alle
• aufgrund bestimmter zyto-genetischer Aberrationen	keine Zellreihe	< 1 %, keine Auerstäbchen	< 5 %, keine Auerstäbchen	< 15 %	MDS-definierende Aberration
refraktäre Zytopenie in der Kindheit (RCC) (provisorische Entität)	1–3 Zellreihen	< 2 %	< 5 %	keine	alle

## Initialstadien des MDS

Es wird zwischen MDS mit Einlinien-Dysplasie und MDS mit Mehrlinien-Dysplasie (2–3 Linien) unterschieden (MDS-SLD und MDS-MLD). Zeigen sich darüber hinaus Ringsideroblasten in  $\geq 15\%$  der roten Vorstufen, spricht man von MDS-RS, wobei auch hier zwischen SLD und MLD unterschieden wird. Finden sich 5–14% Ringsideroblasten und wird gleichzeitig eine *SF3B1*-Mutation nachgewiesen, werden die Fälle ebenso in diesen Kategorien geführt.

## Fortgeschrittene MDS-Stadien

Hingegen finden sich bei MDS-EB-1  $\geq 5\%$  Blasten im Knochenmark und bei MDS-EB-2 10 – 19% Blasten im Knochenmark. Der Nachweis von Auerstäbchen ist auch bei einem MDS-EB-2 möglich.

## MDS mit isolierter 5q-Deletion

Dieser Subtyp wurde früher als „5q-Minus-Syndrom“ bezeichnet. In der Chromosomenanalyse zeigt sich als alleinige Aberration eine Deletion am Chromosomenabschnitt 5q, ggf. darf – neu nach WHO 2017 – jetzt auch eine einzelne weitere Aberration zytogenetisch gesehen werden, aber weder -7 noch del7(q). Im Knochenmark beträgt der Blastenanteil definitionsgemäß  $< 5\%$ . Auf zytomorphologischer Ebene fällt eine Vermehrung dysplastischer Mikrokaryozyten mit kreisrunden Kernen im Knochenmark auf. Meist besteht eine Thrombozytose (► Abb. 3.17).

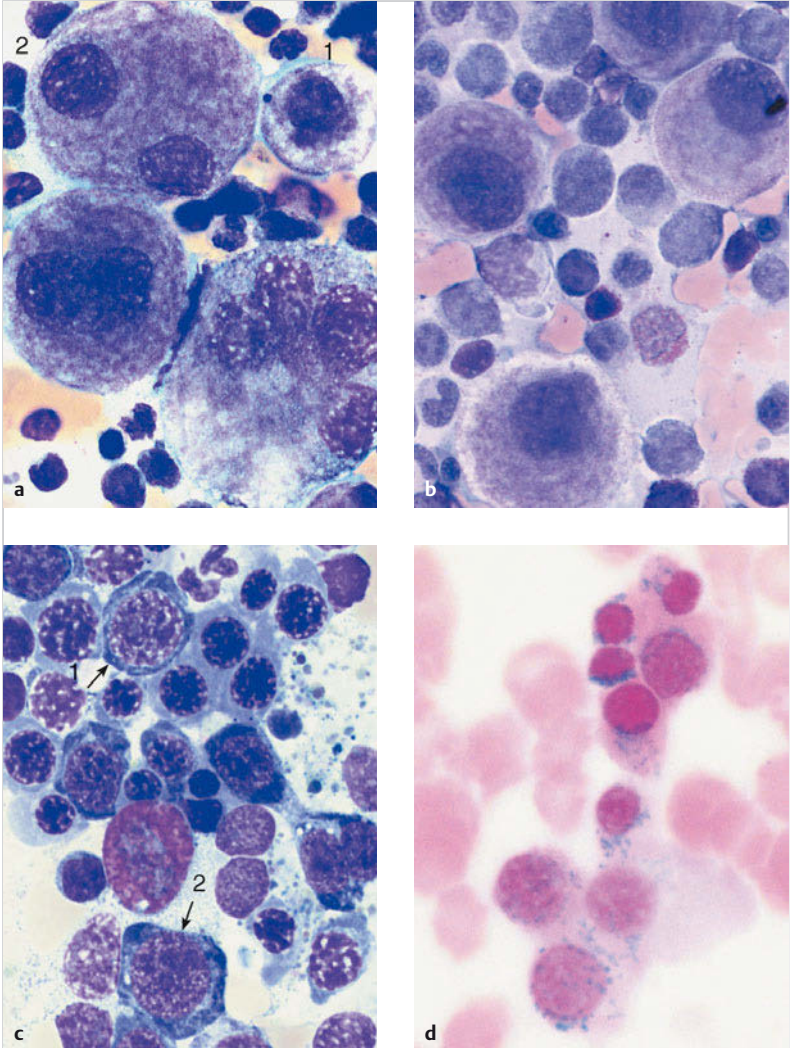
## Verlauf und Therapie

Die klinischen Verläufe der myelodysplastischen Syndrome sind sehr heterogen. Beispielsweise ist das Transformationsrisiko in eine sekundäre AML (s-AML) im

### Abb. 3.17 Knochenmarkdiagnostik bei myelodysplastischem Syndrom (MDS).

- a Dysmegakaryopoese bei MDS. Oft relativ kleine, plättchenbildende Megakaryozyten (1) und multiple separierte Kerne (2).
- b Einkernige Megakaryozyten (häufig bei MDS mit isolierter 5q-Deletion).
- c Dyserythropoese. Auffallend v. a. die grobschollige Kernstruktur mit hellen Chromatinspalten (Pfeil 1), z. T. megaloblastenähnlich, aber gröber (Pfeil 2).
- d Eisenfärbung des Knochenmarks (Berliner-Blau-Färbung) bei MDS-RS-SLD mit alleiniger Dyserythropoese: hier Darstellung dichter, ringförmig um den Kern gelagerter Eisengranula (Ringsideroblasten). Definitionsgemäß hat ein Ringsideroblast  $\geq 5$  Granula, die  $\geq \frac{1}{3}$  der Kernzirkumferenz umfassen.

Stadium eines MDS-EB-1/2) viel höher als bei einem MDS-RS. Während z. B. auch das MDS mit isolierter 5q-Deletion eine eher günstige Prognose hat, ist der Nachweis von komplexen zytogenetischen Veränderungen ( $\geq 3$  klonale chromosomale Anomalien) oder etwa der Verlust eines Chromosoms 7 ungünstig. In



das revidierte „International prognostic Scoring System“ (IPSS-R) gehen Blastenanteil, Zytogenetik sowie die Zahl der von einer Zytopenie betroffenen hämatopoetischen Linien ein. Die Therapiekonzepte reichen von rein supportiven Strategien über einen gezielten medikamentösen Ansatz (z. B. Lenalidomid bei MDS mit isolierter 5q-Deletion) bis hin zur allogenen Stammzelltransplantation bei ausgewählten Patienten mit einer Hochrisiko-Erkrankung. Es werden auch epigenetische Medikamente wie Azacitidin eingesetzt.

### Info

Bei unklarer Anämie und/oder Leukozytopenie und/oder Thrombozytopenie: Die Blutzellveränderungen können auf ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) hinweisen.

### Info

Die Einteilung der myelodysplastischen Syndrome (MDS) setzt Knochenmarkdiagnostik (► Abb. 3.17) voraus.

## MDS/MPN mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (MDS/MPN-RS-T)

Im Grenzgebiet von myeloproliferativen und myelodysplastischen Erkrankungen steht die MDS/MPN-RS-T. Die Patienten weisen eine leichte Anämie auf, ferner eine persistierende Thrombozytose ( $\geq 450$  G/l). Im Knochenmark finden sich eine Vermehrung von Megakaryozyten und eine gesteigerte und dysplastische Erythropoese mit  $\geq 15\%$  Ringsideroblasten in der Eisenfärbung (► Abb. 3.18). Anhand molekularer Untersuchungen lassen sich häufig eine JAK2V617F-Mutation und/oder eine SF3B1-Mutation nachweisen.

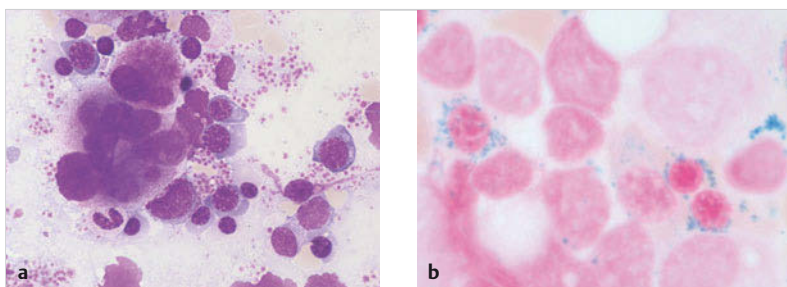


Abb. 3.18 MDS/MPN mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (MDS/MPN-RS-T).

**a** Vermehrung der Megakaryo- und Erythropoese, beide dysplastisch. Ferner fällt die Thrombozytenvermehrung auf.

**b** In der Eisenfärbung stellen sich  $\geq 15\%$  Ringsideroblasten dar.

## 3.3 Überwiegen polynukleärer (segmentierter) Zellen

### 3.3.1 Neutrophilie ohne Linksverschiebung

Aus didaktischen Gründen wurde ein Überwiegen mononukleärer Zellen (Lymphozyten, Monozyten, Blasten) im vorangehenden Teil von Situationen abgehoben, in denen Segmentkernige und z.T. ihre Vorstufen im Blutbild dominieren. Leukozytosen über die Normgrenze hinaus, mit Vorherrschen von segmentkernigen neutrophilen Granulozyten ohne unreifere Formen, bezeichnet man als Granulozytose oder Neutrophilie.

#### Merke

**M!**

#### Ursachen für eine Neutrophilie

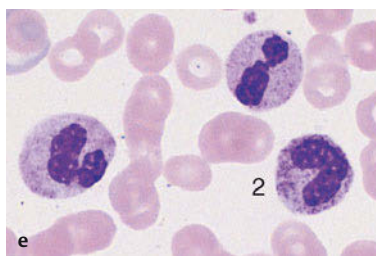
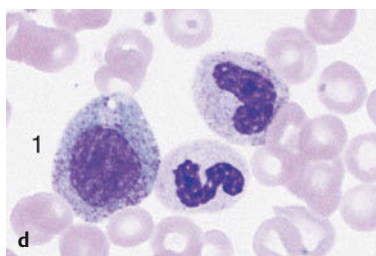
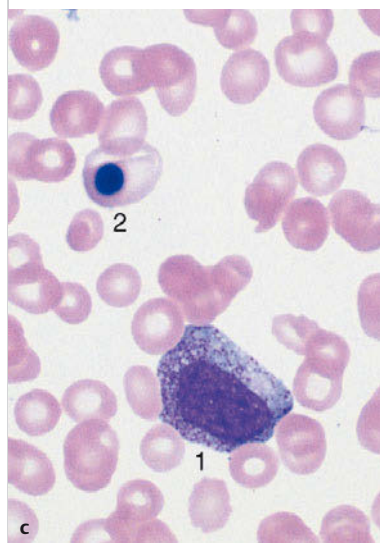
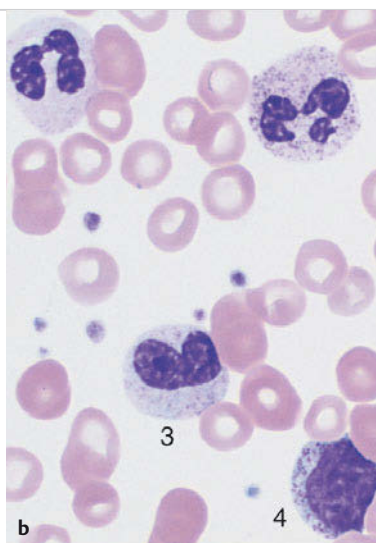
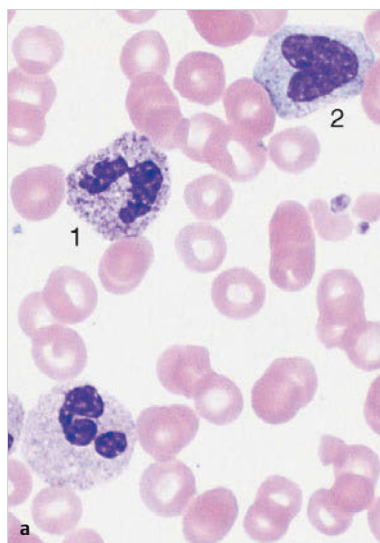
- Stress jeder Art
- Schwangerschaft
- Kollagenosen
- ischämische Organinfarkte (z. B. Lunge, Herz)
- Azidosen verschiedener Genese, z. B. nephrogener Diabetes
- Medikamente (z. B. Kortikosteroide, G-CSF, Digitalis, Allopurinol, Barbiturate, Lithium, Sulfonamide)
- chemische Noxen (z. B. Nikotin)

### 3.3.2 Reaktive Linksverschiebung

- Eine reaktive Linksverschiebung (► Abb. 3.19) innerhalb der granulozytären Reihe bedeutet unreifere Formen über 5 % Stabkernige hinaus unter kontinuierlichem Einbezug der vorangehenden Differenzierungsstufen. Dieses Phänomen weist fast immer auf eine gesteigerte Neuproduktion in dieser Zellreihe hin. Eine derartige Linksverschiebung ist i. d. R. mit einer Erhöhung der Gesamtleukozytenzahl verknüpft.
- Da diese Gesamtzahl jedoch verschiedenen Störfaktoren und Verteilungseinflüssen unterliegt, können auch Linksverschiebungen ohne Leukozytosen vorkommen.
- Unreife Zellformen der Myelopoese lassen sich seltener im peripheren Blut detektieren als reifere Stadien. Es können sich alle Reifungsstadien zwischen Segmentkernigen und Myeloblasten als kontinuierliche Reihe zeigen. Dementsprechend kann eine mittelgradige Linksverschiebung bis zu Myelozyten, eine schwer ausgeprägte bis zu einzelnen Promyelozyten und (sehr selten) Myeloblasten je nach Schwere des auslösenden Prozesses und individueller Reaktionsbereitschaft entstehen.

#### Abb. 3.19 Linksverschiebung.

- a Typisches Blutbild bei bakterieller Infektion: toxische Granulation eines Segmentkernigen (1), Monozyt (2) mit graublauem Zytoplasma.
- b Typisches Blutbild bei bakterieller Infektion: Metamyelozyt (3) und Myelozyt (4).
- c Blutbild bei Sepsis: Promyelozyt (1), orthochromatischer Erythroblast (2), Thrombozytopenie.
- d Reaktive Linksverschiebung bis zum Promyelozyten (1).
- e Reaktive Linksverschiebung. Besonders intensive rötliche Granulation in einem stabkernigen neutrophilen Granulozyten (2).



**Merke**

**M!**

**Ursachen der reaktiven Linksverschiebung**

- **regelmäßige Linksverschiebung**
  - bakterielle Infekte (inkl. Miliartuberkulose)
  - abakterielle Entzündungen (z. B. Kolitis, Pankreatitis, Phlebitis, Kollagenkrankheiten)
  - Zellzerfall (z. B. Verbrennungen, Leberzerfall, Hämolyse)
- **gelegentliche Linksverschiebung**
  - Pilz-, Mykoplasmen-, Viren-, Parasitenbefall
  - Herz- oder Lungeninfarkt
  - metabolische Veränderungen (z. B. Schwangerschaft, Azidose, Hyperthyreose)
  - Kompensations- und Erholungsphasen (bei Blutungen, Hämolysen, G-CSF oder nach medikamentöser/strahleninduzierter Knochenmarksuppression)

**Info**

Überwiegen der granulozytären Reihe mit intensiver Granulation und einzelnen unreifen Zellen: meist reaktive Linksverschiebung

### 3.3.3 Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

Die myeloproliferativen Neoplasien (MPN) sind klonale Stammzellerkrankungen. Sie manifestieren sich im Knochenmark und in den embryonalen Blutbildungsstätten (Milz und Leber). Es kommt zur gesteigerten Zellproliferation in einer oder mehreren hämatopoetischen Reihen: der Myelopoese, Erythropoese und/oder Megakaryopoese. Gemeinsam sind diesen Erkrankungen die Manifestation meist im mittleren Lebensalter, die Entwicklung einer Splenomegalie sowie die langsame Progredienz. Man unterscheidet die *BCR-ABL1*-positive chronische myeloische Leukämie (CML; ▶ Tab. 3.12) von den *BCR-ABL1*-negativen MPNs: Polycythaemia vera (PV) und essenzielle Thrombozythämie (ET) sowie primäre Myelofibrose (PMF) (▶ Tab. 3.13).



**Tab. 3.12** Stadieneinteilung der chronischen myeloischen Leukämie, *BCR-ABL1*-positiv (CML, *BCR-ABL1* +) unter Berücksichtigung der WHO-Kriterien (2017).

Stadium	Charakteristika
chronische Phase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozytose mit Steigerung der Granulopoese</li> <li>• Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark &lt; 10 % (meist &lt; 2 % im peripheren Blut)</li> <li>• Basophilie, Eosinophilie</li> <li>• meist isolierte Philadelphia-Translokation t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i></li> </ul>
Akzeleration	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark 10–19 %</li> <li>• persistierende oder zunehmende Leukozytose, ohne Therapieansprechen</li> <li>• persistierende oder zunehmende Splenomegalie, ohne Therapieansprechen</li> <li>• persistierende Thrombozytose, ohne Therapieansprechen</li> <li>• persistierende Thrombozytopenie, nicht Therapie-assoziiert</li> <li>• ≥ 20 % Basophile im peripheren Blut</li> <li>• Anwesenheit weiterer zytogenetischer Aberrationen bei Diagnose</li> <li>• klonale Evolution mit zusätzlichen zytogenetischen Aberrationen im Therapieverlauf</li> <li>• provisorisches Kriterium: Ansprechen auf Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI):               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ hämatologische Resistenz oder unvollständiges hämatologisches Ansprechen auf Erstlinien-TKI</li> <li>◦ jeglicher hämatologischer, zyto- oder molekulargenetischer Hinweis auf Resistenz gegenüber 2 sequenziellen TKIs</li> <li>◦ Auftreten von ≥ 2 Mutationen im <i>BCR-ABL1</i>-Fusionsgen unter TKI-Therapie</li> </ul> </li> </ul>
Blastenphase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 20 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark (analog zur AML-Definition)</li> <li>• extramedulläre Raumforderung (Chlorom)</li> </ul>

### **BCR-ABL1-positive chronische myeloische Leukämie (CML)**

Charakteristisch für die CML ist die sog. Philadelphia-Translokation t(9;22)(q34;q11.2) bzw. das *BCR-ABL1*-Rearrangement auf molekularer Ebene. Die Erkrankung wird meist in der chronischen Phase (CP) diagnostiziert, kann aber zu höher malignen Stadien transformieren (akzelierte Phase, AP; und Blastenphase, BP). Erfreulicherweise werden diese Stadien unter den aktuellen Therapien immer seltener beobachtet.

**Tab. 3.13** Klinische Charakteristika und differenzialdiagnostische Kriterien bei myeloproliferativen Neoplasien (MPNs).

Parameter	<i>BCR-ABL1</i> -positive chronische myeloische Leukämie (CML)	Polycythaemia vera (PV)	primäre Myelofibrose (PMF)	essenzielle Thrombozythämie (ET)
Splenomegalie	+	–	+	–
Blutbildveränderungen der Granulopoese/Erythropoese	Leukozytose mit Linksverschiebung, Eosinophilie, Basophilie	Leukozytose, Hämatokrit ↑	„Teardrop“-Form der Erys, LV der GP, Erythroblasten	nein
Thrombozyten	(↑)	(↑); Riesenformen	↓ bis (↑)	≥ 450 G/l; Riesenformen
KM-Zytologie	hyperzellulär, Basophilie, MP ↑; Eosinophile ↑	Zellularität ↑, Erythropoese ↑	zumeist „Punctio sicca“	Megakaryozyten deutlich vermehrt
KM-Histologie	GP + MP ↑	Zellgehalt ↑	ausgeprägte KM-Fibrose	Megakaryozyten ↑ ↑, in Nestern
t(9;22) bzw. <i>BCR-ABL1</i>	+	–	–	–
andere Chromosomenveränderungen	in akzelerierter und Blastenphase	Trisomie 8 oder 9; 20q-Deletion; 1q-Zugewinn u. a.	Monosomie 7; Trisomie 8 oder 9; 1q-Zugewinn u. a.	sehr selten

CML: chronische myeloische Leukämie; LV: Linksverschiebung; PV: Polycythaemia vera; PMF: primäre Myelofibrose; ET: essenzielle Thrombozythämie; GP: Granulopoese; MP: Megakaryopoese; „Teardrop“-Form: Tränenform der Erythrozyten

**Merke****M!****Charakteristika der CML**

- **Erkrankungsalter:** in jedem Alter möglich. Maximum um das 55. Lebensjahr
- **Klinik:** bisweilen Zufallsbefund, aber auch Abgeschlagenheit, selten Anämie, u. U. spürbare Milzvergrößerung; kein Fieber
- **Blutbild:** Leukozytose und kontinuierliche Linksverschiebung der Granulozytenreihe bis hin zu wenigen Blasten, u. U. Hb ↓, Thrombozyten (↓), eher aber normal oder ↑
- **weitere Diagnostik:** Zytomorphologie aus dem Knochenmark, Zytogenetik und Molekulargenetik (Philadelphia-Translokation und *BCR-ABL1*-Rearrangement)
- **Differenzialdiagnosen:** reaktive Leukozytosen (Auslöser?), andere myeloproliferative Erkrankungen (Knochenmarkzytologie, -histologie, Zytogenetik, Molekulargenetik)
- **Verlauf, Therapie:** chronischer Verlauf; die Progression der Erkrankung ist durch eine Transformation in akzelerierter Phase und Blastenphase gekennzeichnet. Therapie der Wahl sind Tyrosinkinase-Inhibitoren: Imatinib und Medikamente der 2. Generation (Nilotinib, Dasatinib). Aufgrund der guten Krankheitskontrolle durch diese Medikamente wird eine allogene Stammzelltransplantation nur noch in Ausnahmesituationen (Nichtansprechen auf Tyrosinkinase-Inhibitoren oder fortgeschrittene CML-Stadien) notwendig. Bei optimaler Therapie ist die Lebenserwartung trotz CML vielfach normal.

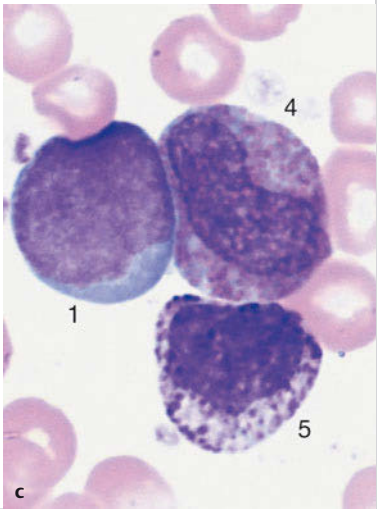
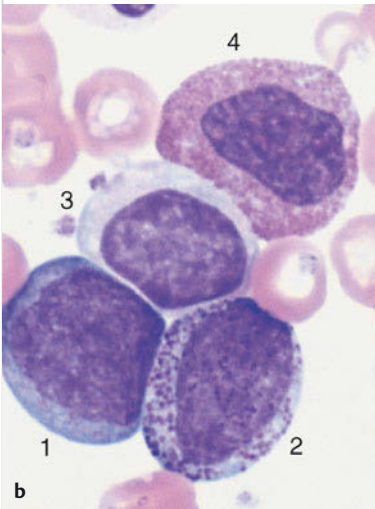
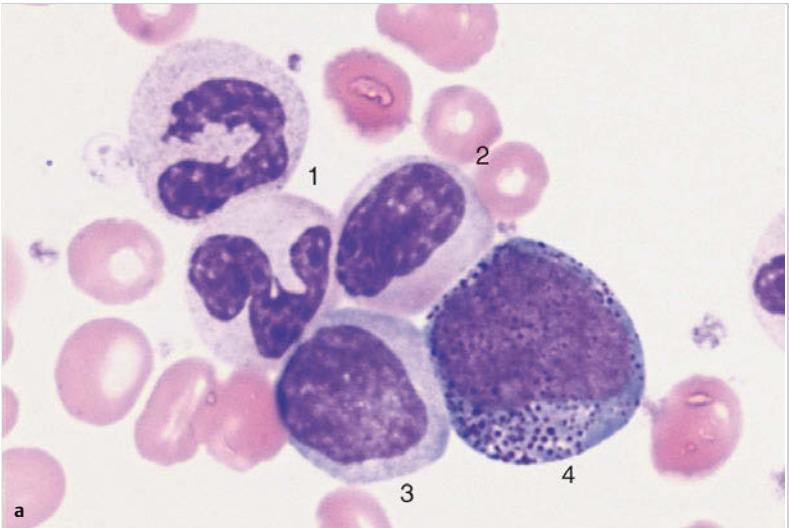
## Diagnosegang bei CML

### Differenzialblutbild, Laborkonstellation und Klinik

Bei der CML in chronischer Phase (► Abb. 3.20) findet sich i. d. R. eine Leukozytose mit einer kontinuierlichen Linksverschiebung der Granulopoese, dazu eine geringgradig ausgeprägte Anämie sowie eine Thrombozytopenie oder eher eine Thrombozytose. Besonders charakteristisch ist ferner die Basophilie. Diese korreliert oft mit der Ausschwemmung kleiner Megakaryozytenkerne ins Blut. Hinzu kommt eine Milzvergrößerung. Als Ausdruck gesteigerten Zellumsatzes sind meist LDH und Harnsäure erhöht.

**Info**

Linksverschiebung bis zum Myeloblasten, Vermehrung von Eosinophilen und Basophilen: Verdacht auf *BCR-ABL1*-positive chronische myeloische Leukämie (CML)



**Abb. 3.20 Chronische myeloische Leukämie (CML).**

- a Blutbild bei CML in chronischer Phase: segmentkernige neutrophile Granulozyten (1), stabkerniger Granulozyt (2) (durch „Umklappen“ des Kernes wie Metamyelozyt wirkend), Myelozyt mit Granulationsdefekt (3) und Promyelozyt (4).
- b Ebenfalls chronische Phase: Myeloblast (1), Promyelozyt (2), Myelozyt mit Granulationsdefekt (3), unreifer eosinophiler (4) und basophiler Granulozyt (5) (Granula dicker und dunkler, Kern dichter als bei Promyelozyten).
- c Ebenfalls chronische Phase: Myeloblast (1), Promyelozyt (2), Myelozyt mit Granulationsdefekt (3), unreifer eosinophiler (4) und basophiler Granulozyt (5) (Granula dicker und dunkler, Kern dichter als bei Promyelozyten).

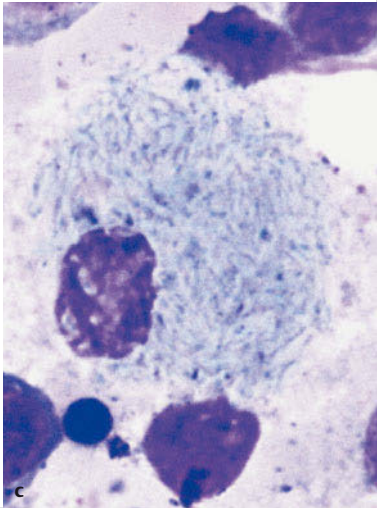
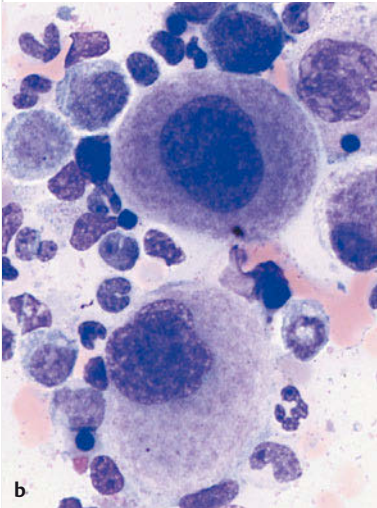
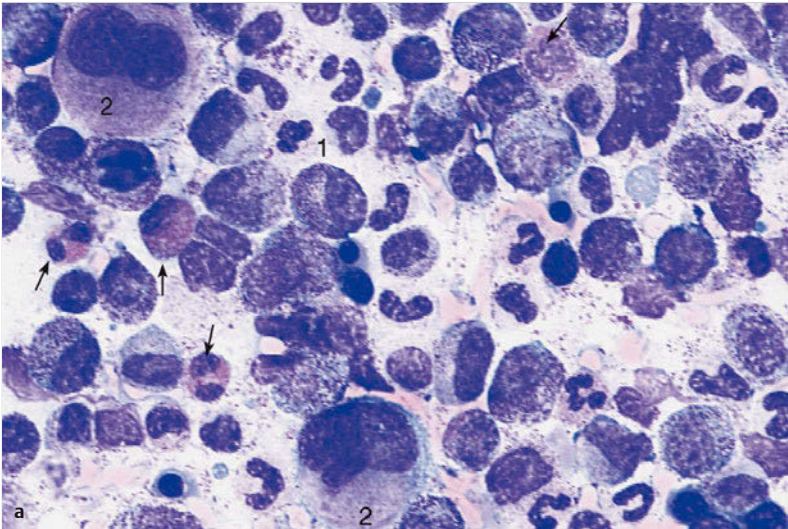
#### Zyto- und Molekulargenetik

In 95 % der Fälle von CML tragen die Zellen aus Knochenmark oder peripherem Blut das sog. „Philadelphia-Chromosom“, welches einem verkürzten Chromosom 22 entspricht. Dies resultiert aus der Translokation  $t(9;22)(q34;q11.2)$ . Die restlichen 5 % aller Fälle von CML weisen zwar in der Chromosomenanalyse kein Philadelphia-Chromosom auf, jedoch ist mit der FISH- oder PCR-Analyse das *BCR-ABL1*-Fusionsgen auf submikroskopischer Ebene nachweisbar. Man bezeichnet dies als „kryptisches“ *BCR-ABL1*-Rearrangement. Für Therapie und Prognose der CML ist das ohne Bedeutung.

#### Knochenmarkanalyse (► Abb. 3.21)

In vielen Fällen sprechen Blutbild, *BCR-ABL1*-Rearrangement sowie die Splenomegalie so eindeutig für eine CML, dass man bereits aus dem peripheren Blut die Diagnose stellen kann.

- Die Knochenmarkuntersuchung erlaubt jedoch noch genauer die Definition des Stadiums (chronische Phase – akzelerierte Phase – Blastenphase), sodass sie nach Möglichkeit bei Diagnosestellung durchgeführt werden sollte (► Tab. 3.12).
- Die Zelldichte ist fast immer erheblich gesteigert; das Zellbild ist von der Granulopoese geprägt, die im chronischen Stadium der Erkrankung mit Linksverschiebung ausreift. Im Gegensatz zu reaktiven Leukozytosen liegen keine Reizerscheinungen vor (z. B. im Sinne von toxischer Granulation oder Kernplasma-Reifungsdissoziationen).
- Reife Neutrophile können gelegentlich Pseudo-Pelger-Form annehmen (► Abb. 3.16).
- Man findet i. d. R. eine Vermehrung basophiler Granulozyten. Eosinophile sind ebenfalls häufig vermehrt.
- Die Erythropoese ist relativ in den Hintergrund gedrängt.
- Histozyten können Glukozerebroside speichern wie bei Morbus Gaucher („Pseudo-Gaucher-Zellen“) oder Lipide in Form seeblauer Niederschläge („seeblaue Histozyten“).



#### Abb. 3.21 Knochenmarkzytologie bei CML.

- a Knochenmarkzytologie in chronischer Phase: gesteigerte Zelldichte durch Vermehrung einer linksverschobenen Granulopoese, z. B. Promyelozytennest (1) und Megakaryopoese (2). Eosinophile vermehrt (Pfeile), Erythropoese vermindert.
- b Häufig werden in der Knochenmarkzytologie Mikromegakaryozyten angetroffen.
- c Pseudo-Gaucher-Zellen im Knochenmark bei CML.

- Die Megakaryozyten sind meist vermehrt und liegen oft als Mikromegakaryozyten vor, deren 1 – 2 Kerne nur wenig größer sind als der eines Promyelozyten; ihr Zytoplasma ist in typischer Weise wolkig granuliert wie bei Thrombozytenausreifung.

#### Verlaufsdiagnostik bei CML

Gerade bei der CML ist es möglich, anhand der Vielfalt hämatologischer Methoden das Ansprechen auf die Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren sehr genau zu beurteilen. Die Morphologie von peripherem Blut und Knochenmark ermöglicht die Festlegung des **hämatologischen** Remissionsstatus. Anhand der Chromosomenanalyse wird der **zytogenetische** Remissionsstatus definiert. Die PCR gibt Informationen über den **molekularen** Remissionsstatus. Vom „European Leukemia Net“ (ELN) wurden Empfehlungen zur Beurteilung der erreichten Remission herausgegeben.

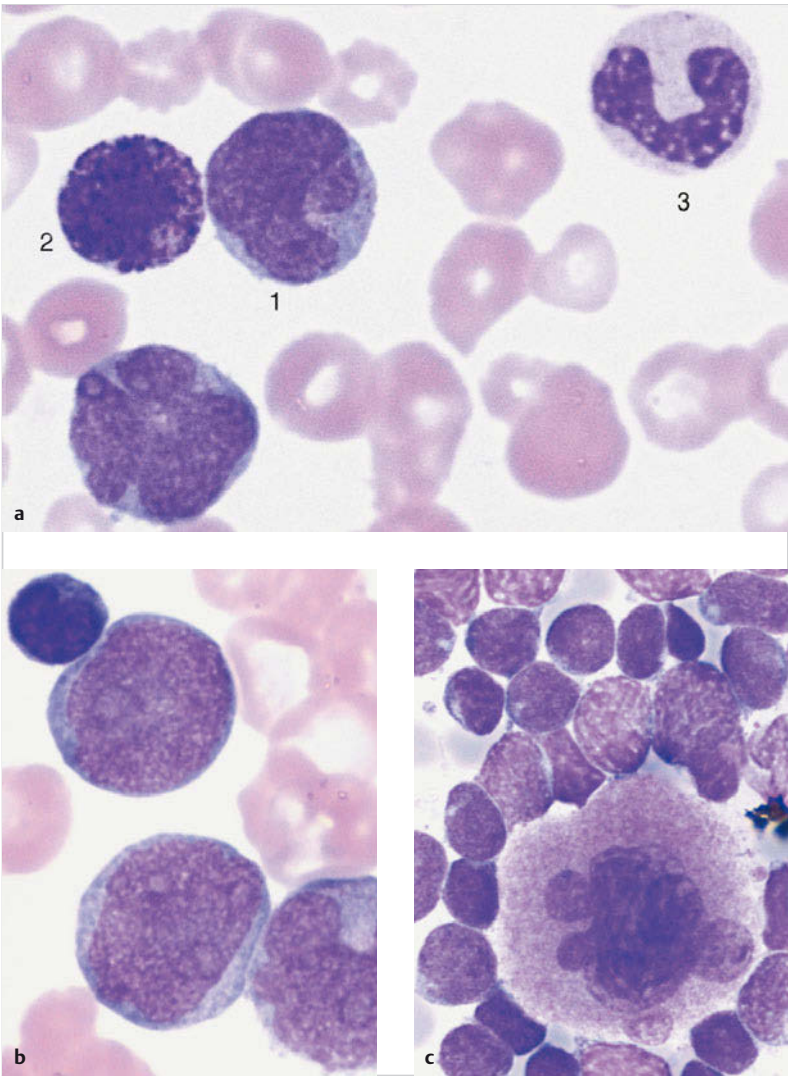
#### Info

Knochenmarkanalyse inkl. Histologie ist bei *BCR-ABL1*-positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) nicht obligat, aber für die Zytogenetik und zur Differenzierung innerhalb der myeloproliferativen Erkrankungen empfohlen.

#### Stadien der Progression bei CML (► Abb. 3.22)

- Im Verlauf einer CML spielt am Anfang die regelmäßige Kontrolle des Differenzialausstrichs eine besondere Rolle: Zum einen wird damit das Erreichen einer hämatologischen Remission überprüft, zum anderen erlaubt dies die Klassifikation des CML-Stadiums bei Persistenz oder Rezidiv der Erkrankung.
- **akzelerierte Phase:** Wenn der Blastenanteil im Blut oder Knochenmark auf 10 – 19 % ansteigt und die Thrombozyten (therapieunabhängig) unter 100 G/l sinken oder über 1000 G/l verbleiben, muss man eine akzelerierte Phase annehmen. Weiterhin kann man von akzelerierter Phase sprechen bei Persistenz der Leukozyten > 10 G/l, oder bei einer Basophilie  $\geq 20\%$  im Blut.







#### Abb. 3.22 Blastenphase bei CML.

- a Myeloblasten (1) mit etwas atypischer Kernlappung. Basophiler Granulozyt (2) und stabkerniger Granulozyt (3). Thrombozytopenie. Die Vermehrung basophiler Granulozyten geht einer Transformation in die Blastenphase häufig schon voraus.
- b Myeloblasten bei Transformation einer CML. Typische griefige Kernstruktur mit Nukleolen. Ein Lymphozyt.
- c Knochenmarkzytologie zum Zeitpunkt der Blastenphase einer CML: variabel große Blasten und hyperlobulierte Megakaryozyten (hier lymphatische Blastenphase).

- **Blastenphase:** Eine weitere Blastenexpansion führt zu einem Bild, das von einer akuten Leukämie nicht immer sicher zu unterscheiden ist. Es gibt auch Fälle einer „De-novo“-Blastenphase, in welchen sich die Erkrankung sogleich in diesem akuten Stadium manifestiert. Definiert ist die Blastenphase nach WHO-Kriterien im Blut oder Knochenmark durch einen Blastenanteil von mindestens 20 % (bei einigen Studiengruppen der CML wird ein Grenzwert von 30 % verwendet). Häufig findet sich parallel oder sogar noch vor dieser Blastenvermehrung ein deutlicher Anstieg der Basophilen. Dann können mitunter eine Milzvergrößerung sowie die Eosinophilie und Basophilie auf die Herkunft aus einer CML hinweisen. Die Blasten lassen sich bei 70 % der Fälle zytochemisch und immunphänotypisch als myeloisch (wie bei AML) charakterisieren. In 30 % der Fälle tragen sie Marker wie bei akuten lymphatischen Leukämien. Extrem selten sind megakaryoblastäre oder erythrozytäre Blastenschübe.

#### Indikationen zur Knochenmarkpunktion bei CML

- Die Zytomorphologie aus dem Knochenmark ist besonders indiziert, wenn die Klinik (Abgeschlagenheit, Fieber, Knochenschmerzen) für eine Progression der CML spricht, diese sich aber im Blutbild noch nicht sicher abzeichnet. Im Knochenmark findet sich dann häufig bereits eine weit stärkere Verschiebung hin zu den Blasten und Promyelozyten als im peripheren Blut. Die übrigen Zellreihen (Erythropoese, Thrombopoese) sind weitgehend zurückgedrängt; Basophile können gesteigert sein.
- Eine materialarme oder trockene Punktion („Punctio sicca“) weist u. U. auf eine Fibrose des Marks hin, wie sie gerade bei lang dauernder Erkrankung häufig komplizierend hinzukommt. Diese wird in der Knochenmarkhistologie mittels der Faserfärbung dargestellt.
- Bei Verdacht auf Progression der CML sind weitere diagnostische Methoden relevant: Anhand der Chromosomenanalyse kann man die Frage nach zusätzlichen chromosomalen Veränderungen („Philadelphia-positive klonale Evolution“) beantworten. Der Anteil *BCR-ABL1*-mutierter Zellen bzw. Allele wird mit der FISH- oder PCR-Analyse bestimmt.

- Darüber hinaus ermöglichen Methoden wie das Next Gen Sequencing (NGS) die Detektion von Mutationen im *ABL1*-Gen, z. B. mit der Folge einer Imatinib-Resistenz.

### Info

Die molekulargenetische Analyse auf *BCR-ABL1* führt zur Diagnose der CML und stellt damit gleichzeitig einen sehr sensitiven Verlaufsmarker unter der Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Verfügung.

## *BCR-ABL1*-negative myeloproliferative Neoplasien

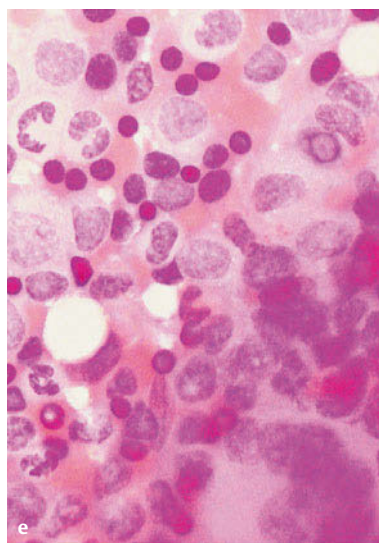
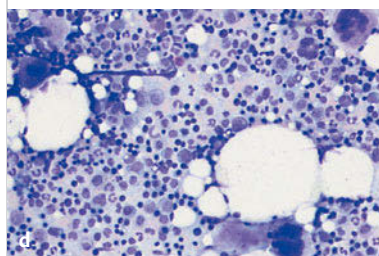
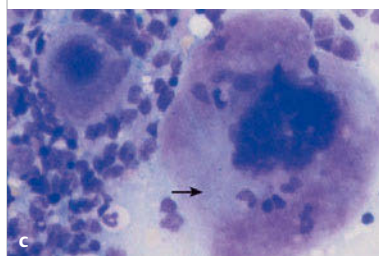
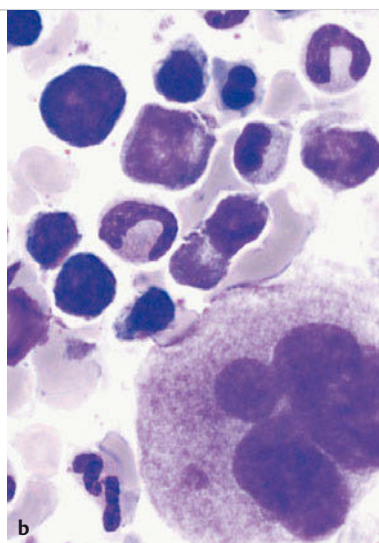
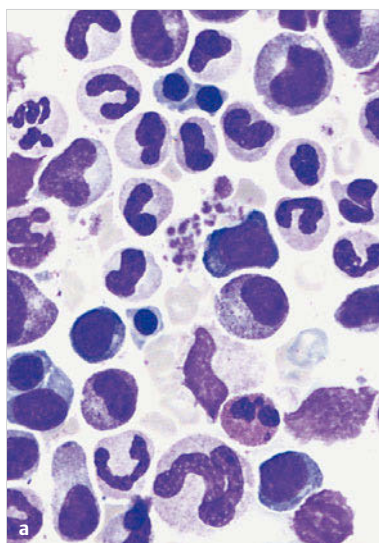
Die myeloproliferativen Neoplasien (nach WHO: „Myeloproliferative Neoplasms“, MPNs) umfassen ein weites Spektrum verschiedener morphologisch und klinisch sehr heterogener Entitäten. Für die Polycythaemia vera (PV) ist eine Polyglobulie bzw. ein hoher Hämatokritwert typisch, man findet häufig auch eine Leuko- und/oder Thrombozytose. Bei der essenziellen Thrombozythämie (ET) liegt eine isolierte Thrombozytose vor. Bei einer PV oder ET kann es zu einer sekundären Myelofibrose kommen. Die PMF ist primär durch eine Fibrose des Knochenmarks gekennzeichnet. Zwischen der PV, ET und PMF bestehen Übergänge und Mischformen.

### Polycythaemia vera (PV)

Die PV ist eine maligne Stammzellerkrankung (► Abb. 3.23). Charakteristisch ist eine Polyglobulie mit erhöhten Hb- und Hämatokrit-Werten, eine Steigerung der Leukozyten und Thrombozyten. Im weiteren Verlauf kann es zum Übergang in eine sekundäre Myelofibrose bzw. post-polyzythämische Myelofibrose (nach WHO als „Post-PV MF“ bezeichnet) kommen.

#### Abb. 3.23 Polycythaemia vera (PV) und Polyglobulie.

- a Bei reaktiven Polyglobulien (sekundären Erythrozytosen) meist nur Steigerung der Erythropoese.
- b Bei PV ist auch die Megakaryopoese (und oft auch die Granulopoese) gesteigert.
- c Knochenmarkübersicht bei PV mit hyperlobuliertem Megakaryozyt (Pfeil).
- d Knochenmarkübersicht bei PV mit gesteigerter Zelldichte und Vermehrung der Megakaryozyten.
- e Eisenfärbung: bei PV kein Speichereisen.



Nach der aktuellen WHO-Klassifikation (2017) gelten bei der PV folgende **Diagnosekriterien** (es müssen 3 Haupt- oder 2 Haupt- und das Nebenkriterium erfüllt sein):

- **WHO-Kriterien:**
  - Für die Diagnose sind entweder alle drei Majorkriterien oder die beiden ersten Majorkriterien und das Minorkriterium notwendig.
- **Majorkriterien:**
  - Hämoglobin > 16,5 g/dl bei Männern, > 16,0 g/dl bei Frauen oder Hämatokrit > 49 % bei Männern, > 48 % bei Frauen oder erhöhte Erythrozytenmasse (> 25 % über dem mittleren normalen Vorhersagewert)
  - In der Knochenmarkbiopsie (► Abb. 3.20a) zeigt sich eine altersangepasste trilineare Hyperzellularität (Panmyelose) mit gesteigerter Erythropoese, Granulopoese und Megakaryopoese mit pleomorphen reifen Megakaryozyten (die sich in ihrer Größe unterscheiden)
  - Nachweis einer *JAK2V617F*-Mutation oder *JAK2*exon12-Mutation
- **Minorkriterium:**
  - Erythropoetin-Spiegel im Serum erniedrigt

Bei Verdacht auf eine PV müssen sekundäre Erythrozytosen ausgeschlossen werden. Diese können beispielsweise aus einer verminderten O<sub>2</sub>-Transportkapazität oder Hypoxie resultieren (kardiale Vitien, COPD u. a.). Auch eine renale Hypoxie, etwa bei einer Nierenarterienstenose, kann eine seltene Ursache für eine sekundäre Erythrozytose sein. Eine autonom gesteigerte Erythropoetinproduktion findet man bei Karzinomen oder Adenomen der Niere.

### Info

Knochenmarkanalyse und Molekulargenetik tragen zur Differenzialdiagnose zwischen sekundärer Erythrozytose (Polyglobulie) und Polycythaemia vera (PV) bei.

## Primäre Myelofibrose (PMF)

### Differenzialblutbild, Laborkonstellation und Klinik

Der Verdacht auf eine PMF (► Abb. 3.24) resultiert aus folgender Konstellation: Eine Anämie ist mit meist mäßiger Leukozytenvermehrung (aber auch -verminderung), Thrombozytopenie oder Thrombozytose kombiniert. Das Differenzialblutbild zeigt neben einer Linksverschiebung bis zu einzelnen Myeloblasten, Eosinophile und Basophile sowie kernhaltige rote Vorstufen (Erythro-

blasten). Man sieht „Teardrop“-Erythrozyten. Häufig ist die Knochenmarkaspiration eine „Punctio sicca“. Die Milz imponiert stark vergrößert.

#### Pathomechanismus

- Eine primäre Myelofibrose wird geprägt durch eine maligne Megakaryozytenproliferation im Knochenmark und den embryonalen blutbildenden Organen (Milz und Leber). Es resultiert eine Fibrose des umgebenden Gewebes.
- Die zentrale Rolle der Megakaryopoese kommt im Blutbild häufig durch Riesenthrombozyten oder kleine Megakaryozytenkerne (dichtschollig ohne Zytoplasma) zum Ausdruck.
- Eine Myelofibrose kann sich primär (primäre Myelofibrose, PMF) oder sekundär aus einer anderen myeloproliferativen Erkrankung (z. B. Polycythaemia vera, PV) entwickeln.

#### Diagnostik bei Verdacht oder gesicherter PMF

- Die Knochenmarkaspiration wird durch hartes, faserhaltiges Material erschwert („Punctio sicca“), es lassen sich kaum Zellen gewinnen. Hier liegt eine Domäne der Knochenmarkhistologie; diese ermöglicht auch die Abgrenzung von reaktiven Fibrosen (parainfektios, paraneoplastisch).
- Sofern möglich, sollte eine Chromosomenanalyse durchgeführt werden, da sich bei ca. 40 % der Patienten zytogenetische Veränderungen finden. Diese haben prognostische Bedeutung (z. B. ungünstiger Einfluss einer Monosomie 7). *Nota bene:* Bei „Punctio sicca“ kann man auch eine Stanze in physiologischer Kochsalzlösung mit etwas Heparin zur Zytogenetik einsenden.
- Bei der PMF wie auch bei anderen myeloproliferativen Erkrankungen findet sich bei einem großen Teil der Patienten eine Punktmutation im *JAK2*-Gen (V617F). Diese kann mittels Molekulargenetik im peripheren Blut oder Knochenmark nachgewiesen werden. Bei *JAK2*V617F-negativen PMF-Fällen zeigen sich Mutationen im *CALR*- oder im *MPL*-Gen (W515K und W515 L). Diese Mutationen haben eine verstärkte Zellproliferation zur Folge. Ca. 10 % der Fälle weisen keine der 3 häufigen Mutationen auf, sog. triple-negativ. Hier empfiehlt es sich, aus diagnostischen und prognostischen Gründen eine erweiterte Molekulargenetik durchzuführen.
- Eine Abgrenzung von der CML ist durch die negative FISH- oder PCR-Untersuchung auf die *BCR-ABL1*-Translokation möglich.

### Abb. 3.24 Primäre Myelofibrose (PMF).

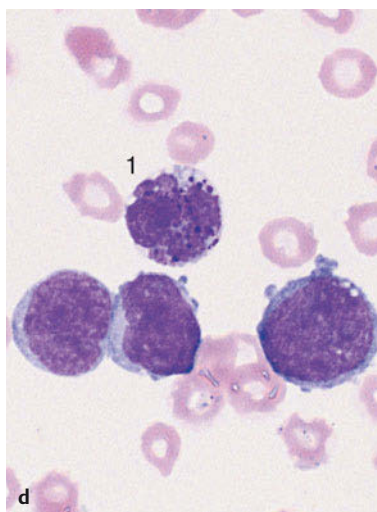
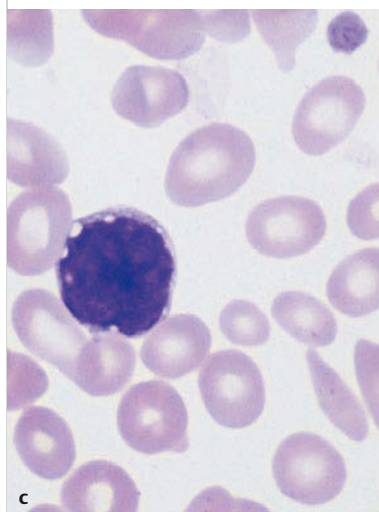
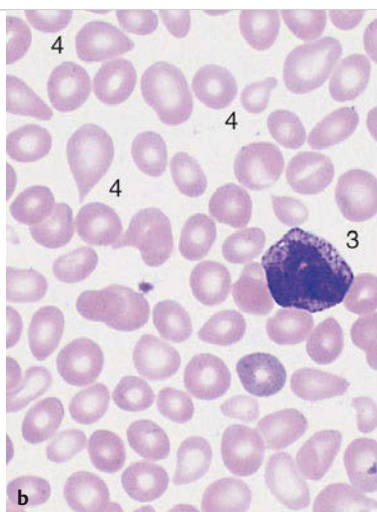
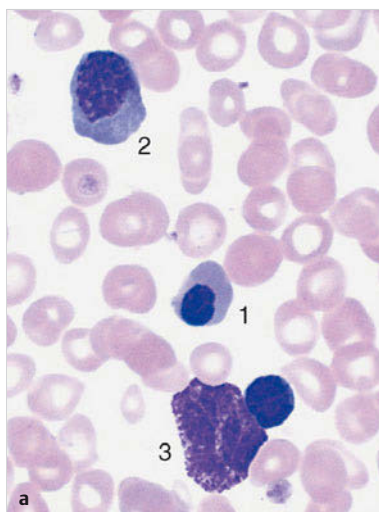
- a Blutbildübersicht bei PMF: rote Vorstufen (orthochromatischer Erythroblast = 1 und basophiler Erythroblast = 2), basophiler Granulozyt (3).
- b Blutbildübersicht bei PMF: basophiler Granulozyt (3) und Erythrozyten mit Tränenform („Teardrops“) (4).
- c Gelegentlich gelangen bei myeloproliferativen Erkrankungen auch kleine, dichte Megakaryozytenkerne ins Blut.
- d Leukämische Transformation bei primärer Myelofibrose (PMF): Myeloblasten neben basophilem segmentkernigem Granulozyten (1).

## Merke

## M!

### Charakteristika der PMF

- **Erkrankungsalter:** meist ab 50. Lebensjahr
- **Klinik:** Anämiezeichen, u. U. Hautjucken, derbe Milzvergrößerung
- **Blutbild:** meist Trizytopenie, Erythroblasten und Linksverschiebung, häufig Tränenformen
- **weitere Diagnostik:**
  - **Knochenmarkhistologie:** Nachweis einer gesteigerten Markfibrose
  - **Chromosomenanalyse** (mitunter technisch schwierig aufgrund der Markfibrose): zytogenetische Aberrationen bei ca. 40 % aller Patienten. Nota bene: Bei Punctio sicca kann man auch eine Stanze in physiologischer Kochsalzlösung mit etwas Heparin zur Zytogenetik einsenden.
  - **Molekulargenetik:** Nachweis einer *JAK2V617F*-Mutation oder anderer aktivierender Mutationen wie *CALR* oder *MPL*; Ausschluss einer CML durch FISH/PCR auf die *BCR-ABL1*-Translokation
- **Differenzialdiagnose:** Splenomegalie bei Lymphomen oder anderen myeloproliferativen Neoplasien. Myelofibrosen bei metastasierenden Tumoren und Entzündungen
- **Verlauf und Therapie:** chronischer Verlauf, leukämische Transformation in eine sekundäre akute myeloische Leukämie bzw. Blastenphase bei ca. 25 % der Patienten. Die therapeutischen Strategien reichen von supportiven Maßnahmen über Zytostatika (z. B. Hydroxyurea) oder Ruxolitinib bis hin zur allogenen Stammzelltransplantation je nach Risikoprofil und Stadium der Erkrankung.





### Info

Bei Milzvergrößerung und unreifen weißen Vorstufen im peripheren Blut: Verdacht auf primäre Myelofibrose (PMF)

## Essenzielle Thrombozythämie (ET)

Unter essenzieller Thrombozythämie (ET) (► Abb. 3.25) versteht man eine myeloproliferative Neoplasie mit vorherrschender Thrombozytenvermehrung und nicht die wechselnd ausgeprägten Zeichen dieses Formenkreises wie Leukozytose oder Milzvergrößerung. Aber auch primäre Myelofibrose (PMF), Polycythaemia vera (PV) und *BCR-ABL1*-positive chronische myeloische Leukämie (CML) können starke Thrombozytosen ausbilden. Daher wurden spezifische Diagnosekriterien für die ET nach WHO (2017) festgelegt.

Nach WHO (2017) gelten für die ET folgende **Diagnosekriterien** (verlangt werden alle Hauptkriterien oder die ersten 3 Hauptkriterien und das Nebenkriterium):

### • Hauptkriterien (Major Criteria)

- isolierte Steigerung der Megakaryopoese im Knochenmark
- persistierende Thrombozytose  $\geq 450$  G/l
- kein Hinweis für eine andere myeloproliferative Neoplasie (*BCR-ABL1* negativ) oder ein myelodysplastisches Syndrom (MDS)
- Nachweis einer *JAK2V617F*-Mutation oder einer anderen klonalen Veränderung, z. B. einer Mutation in *CALR*- oder im *MPL*-Gen (W515)

### • Nebenkriterien (Minor Criteria)

- Nachweis eines anderen klonalen Markers oder kein Hinweis für eine reaktive Ursache der Thrombozytose

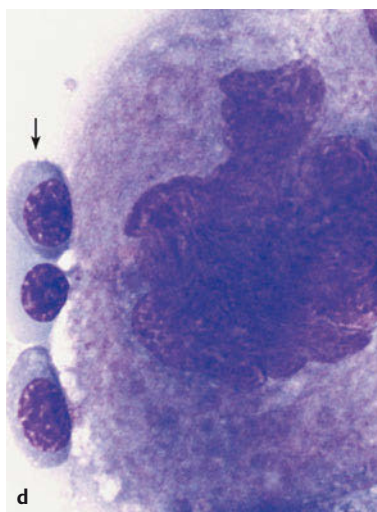
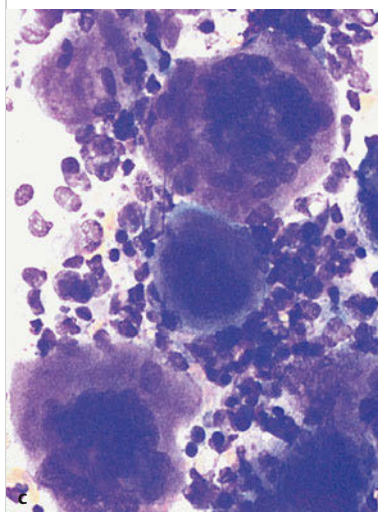
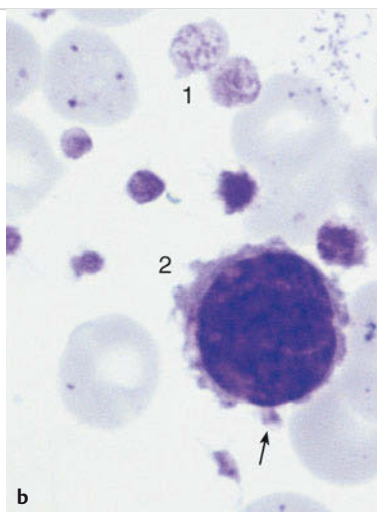
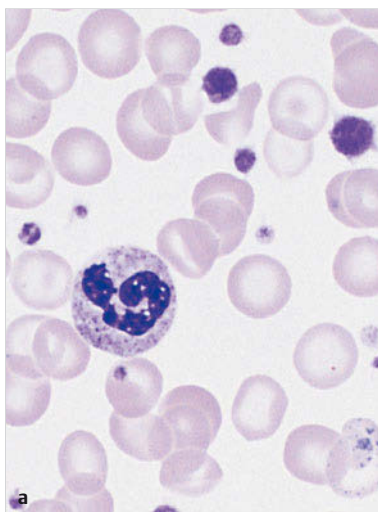
### Abb. 3.25 Essenzielle Thrombozythämie (ET).

- Blutbild mit Vermehrung der Thrombozytendichte und starker Größenvarianz bei ET.
- Blutbild mit großen Thrombozyten (1) und einem Mikro(mega)karyozytenkern (2) bei ET. Mikro(mega)karyozyten sind gekennzeichnet durch einen kleinen, sehr dichten und häufig gebuchteten Kern mit engem auszipfelndem Zytoplasma, dessen Fortsätze (Pfeil) Thrombozyten entsprechen.
- Knochenmarkszytologie bei ET: Auffallend ist die starke Vermehrung sehr großer, hyperlobulierter Megakaryozyten (c); solche Megakaryozyten können auch bei Polycythaemia vera vorkommen.
- Größenvergleich mit basophilen Erythroblasten (Pfeil). Die wolkige Struktur des Zytoplasmas der Megakaryozyten ist typisch bei effektiver Thrombozytenbildung.



## Info

Thrombozytenvermehrung mit großen Megakaryozyten: essenzielle Thrombozythämie (ET) als myeloproliferative Erkrankung



### 3.3.4 Eosinophilenvermehrung

Einer Eosinophilenvermehrung ( $\geq 1,5 \times 10^9/l$  im peripheren Blut) (► Abb. 3.26) können verschiedene Ursachen zugrunde liegen.

- **Parasitenbefall**

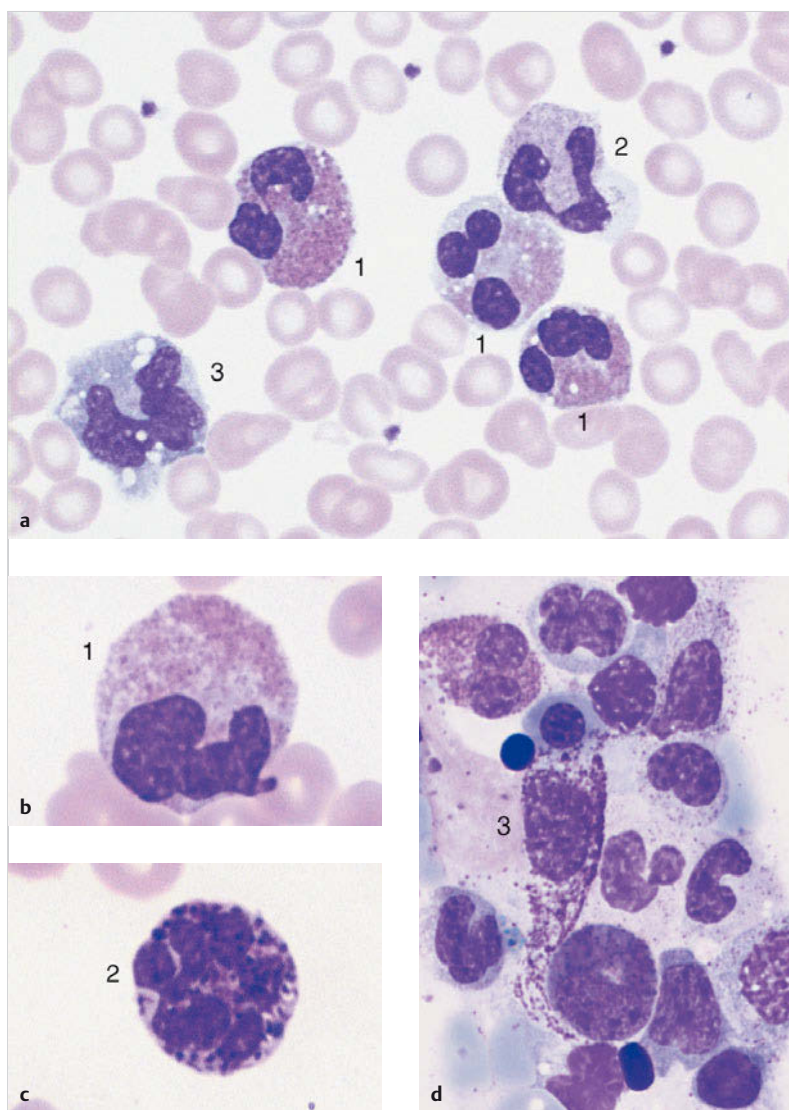
- Entsprechend der Funktion dieser Zellen (Kap. 1.1.2) sind Eosinophilien bei Parasitenbefall ein häufiges Phänomen. In unseren Breiten sind Wurminfektionen v. a. durch Stuhlproben und Serologie abzuklären. Speziell *Strongyloides stercoralis* führt zu starken und gelegentlichen extremen Eosinophilien (bis 50 %).
- Auch Amöben, Lamblien, Schistosomen, Filarien und sogar Malaria gehen mit wechselnden Eosinophilien einher.
- Bakterielle Infekte verursachen ebenso wie virale Infekte kaum je Eosinophilien, bis auf einen Teil der Patienten mit Scharlach oder Mononukleose.

- **Allergien und Überempfindlichkeitsreaktionen**

- Häufige Ursachen einer Eosinophilie sind allergische Zustände wie Asthma, Heuschnupfen und verschiedene Dermatosen (Urtikaria, Psoriasis) sowie medikamenteninduzierte Überempfindlichkeitsreaktionen. Es wurden fast alle denkbaren Auslöser beobachtet; eine gewisse Häufung fällt aber bei verschiedenen Antibiotika, Goldpräparaten, Hydantoinderivaten, Phenothiazinen und Dextranen auf.
- Auch Autoimmunkrankheiten (v. a. Sklerodermie und Panarteriitis nodosa) gehen oft mit einer Eosinophilie einher.
- „Paraneoplastische Eosinophilien“ können im Gefolge aller Neoplasien auftreten. Beim Hodgkin-Lymphom findet sich ebenfalls in den meisten Fällen eine Eosinophilie.

**Abb. 3.26 Eosinophilie und Basophilie.**

- a** Übersicht bei reaktiver Eosinophilie: eosinophile Granulozyten (1), neutrophiler segmentkerniger Granulozyt (2) und Monozyt (3) (hier: Reaktion bei Bronchialkarzinom).
- b** Darstellung eines eosinophilen Granulozyten (1) (klinisch primäre Myelofibrose, PMF).
- c** Darstellung eines basophilen Granulozyten (2) (klinisch primäre Myelofibrose, PMF).
- d** Knochenmark bei systemischer Mastozytose: Gewebsmastzelle (3), weist im Gegensatz zum basophilen Granulozyt einen ungegliederten Kern und ein weites, geschwänztes Zytoplasma auf, das intensiv basophil granuliert ist.



## Eosinophilie bei malignen hämatologischen Erkrankungen

Ferner kann bei verschiedensten malignen hämatologischen Erkrankungen eine Eosinophilie auftreten. Besonders ist dies bei der *BCR-ABL1*-positiven chronischen myeloischen Leukämie der Fall (CML, Kap. 3.3.3). Aber auch beim myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder myeloproliferativen Neoplasien (MPNs) können Eosinophilien auftreten.

## Hypereosinophiles Syndrom

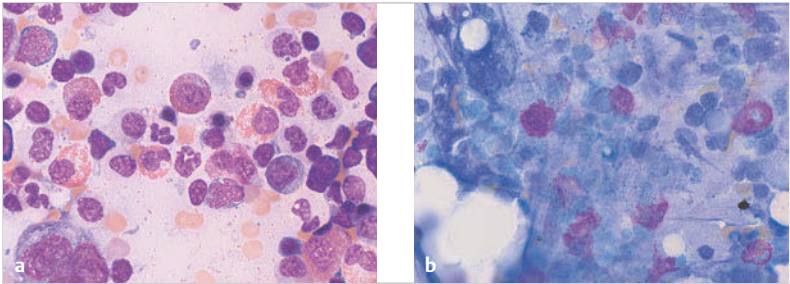
Bei persistierenden Eosinophilien unklarer Ursache ( $\geq 1,5$  G/l bzw. 1500/ $\mu$ l) sollte ein idiopathisches hypereosinophiles Syndrom (HES) in Betracht gezogen werden. Es finden sich eosinophile Hautinfiltrate sowie ein Befall innerer Organe (z. B. Herz, Lunge, Gastrointestinaltrakt) mit entsprechender Organdysfunktion. Gelingt der Nachweis einer klonalen Ursache der Eosinophilie anhand genetischer Untersuchungen oder findet sich zusätzlich eine Vermehrung von Myeloblasten im Blut oder Knochenmark, spricht man von einer chronischen Eosinophilenleukämie (CEL). Der Nachweis von Veränderungen der *PDGFRA*-, *PDGFRB*- und *FGFR1*-Gene oder eine *PCM1-JAK2*-Fusion ordnet das Krankheitsbild einer eigenen WHO-Kategorie zu.

## Neoplasien mit Alterationen von *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* und *PCM1-JAK2*

Die WHO-Klassifikation (2017) hat für myeloische und lymphatische Neoplasien mit Veränderungen der *PDGFRA*-, *PDGFRB*- und *FGFR1*-Rearrangements oder bei Nachweis einer *PCM1-JAK2* eine eigene Kategorie geschaffen. Die Entitäten aus diesem Formenkreis gehen oftmals mit einer unterschiedlich stark ausgeprägten Eosinophilie einher. Patienten mit diesen genetischen Veränderungen können sowohl das Bild myeloischer Neoplasien (z. B. AML) zeigen, aber auch hochmaligne T-Zelllymphome oder eine chronische Eosinophilenleukämie (CEL) entwickeln.

Beispielhaft ist die *FIP1L1-PDGFR*-Genfusion anzuführen, bei welcher der Chromosomenabschnitt 4q12 eine (kryptische) Deletion zeigt. Die meisten Patienten zeigen das Bild einer chronischen Eosinophilenleukämie (CEL). In der Toluidinfärbung stellt sich oft eine Vermehrung von Mastzellen im Knochenmark dar (► Abb. 3.27). Da manche dieser Rearrangements auf eine Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib sehr gut ansprechen, ist die Erkennung dieser (wenngleich seltenen) Fälle so wichtig.

Eosinophilie und Basophilie sind im Alltag viel häufiger als Begleitphänomene bei reaktiven Zuständen und bei myeloproliferativen Erkrankungen.



**Abb. 3.27 Chronische Eosinophilenleukämie (CEL).**

- a** Hochgradige Eosinophilie im Knochenmark bei CEL. Dabei Nachweis eines *FIP1L1-PDGFR*A-Fusionsgens.
- b** Charakteristischerweise kommt es zu einer Vermehrung von Mastzellen (hier Darstellung mit Toluidinblau).

### 3.3.5 Basophilenvermehrung

Eine Vermehrung der basophilen segmentkernigen Granulozyten über 2 – 3 % bzw. 150/μl ist selten.

#### Allergische Reaktionen und andere Auslöser

- Eine Basophilie wird inkonstant entsprechend der immunregulatorischen Eigenschaften der Basophilen bei allergischen Reaktionen (gegen Nahrungsmittel, Medikamente oder Parasiten – speziell Filarien und Schistosomen) beobachtet – also meist dann, wenn auch eine Eosinophilie auffällt.
- Auch Infektionen, wie Tuberkulose oder Varizellen, und sogar Stoffwechselerkrankungen (Myxödem und Hyperlipidämien) können zu einer Basophilie führen.

#### Hämatologische Neoplasien

- Eine Vermehrung basophiler Zellen findet sich fast regelhaft und wegweisend bei der *BCR-ABL1*-positiven chronischen myeloischen Leukämie (CML).
- Auch *BCR-ABL1*-negative myeloproliferative Erkrankungen (MPNs) gehen zu meist mit einer Basophilie einher. Dies gilt speziell für die Stadien der Akzeleration und Blastenphase.
- Als extrem seltene Entität wurde die akute Basophilenleukämie beschrieben, welche den akuten myeloischen Leukämien (AML) zuzurechnen ist.

# Mastozytose

Die Gewebsmastzellen sind die gewebsständigen Verwandten der Basophilen. Sie lassen sich am besten in der Färbung mit Toluidinblau darstellen. Mastozytosen reichen von rein kutanen Formen über systemische Erkrankungen bis hin zu Mastzellleukämien mit einem sehr aggressiven Verlauf (► Tab. 3.14). In der neuen WHO-Klassifikation werden die Mastozytosen als eigenes Kapitel geführt.

Tab. 3.14 Klassifikation der Mastozytose nach WHO (2017).		
Entität	Klinik/Symptome	Befundsicherung
kutane Mastozytose (CM)		Hautbiopsie
• Urticaria pigmentosa	makulopapulöse, bräunliche Effloreszenzen, Juckreiz, Dermographismus; oftmals spontane Rückbildungen	
• diffuse kutane Mastozytose	sehr selten; fast ausschließlich in der Kindheit; diffuse Verdickung der Haut und u. U. ledrig (peau chagrine) oder an Orangenschalen erinnerndes (peau d'orange) Erscheinungsbild	
• Mastozytom der Haut	fast ausschließlich in der Kindheit; meist nur eine, max. 3 Läsionen	
indolente systemische Mastozytose (ISM)	indolenter Verlauf mit normaler Lebenserwartung; Hautläsionen	Hautbiopsie; Knochenmarkzytologie/ Zytochemie: Toluidinblau; Immunphänotypisierung: Koexpression von CD117, CD2 und CD25; Molekulargenetik: KIT-D816V-Mutation, auch atypische KIT-Mutationen möglich
• Knochenmark-Mastozytose	Subtyp mit Knochenmarkbeteiligung	
• schwelende systemische Mastozytose („Smouldering systemic mastocytosis“)	initial klinisch stabiler Verlauf; Progression in die aggressive systemische Mastozytose oder Mastzellleukämie möglich	meist Nachweisbarkeit von KIT-D816V-Mutation auch in myeloischen und u. U. lymphatischen Zellreihen

Tab. 3.14 Fortsetzung

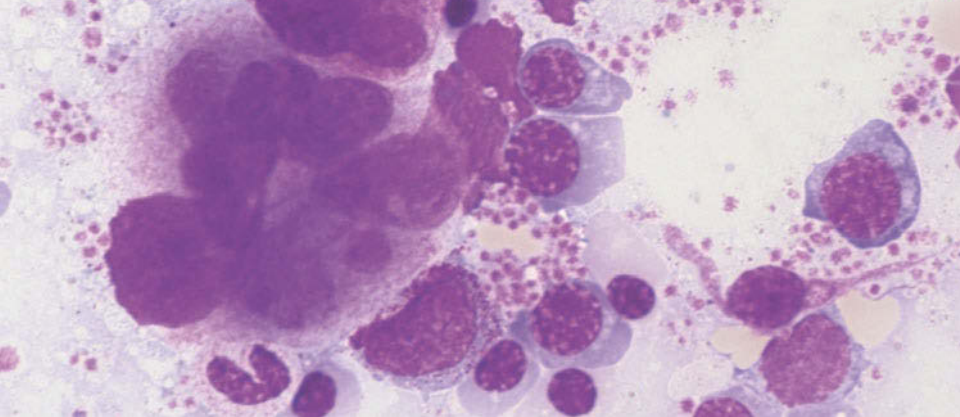
Entität	Klinik/Symptome	Befundssicherung
systemische Mastozytose mit assoziierter anderer hämatologischer Erkrankung („Systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm; SM-AHN“)	v. a. myeloische Erkrankungen in Assoziation zu systemischer Mastozytose; häufigste AHN: CMML; prognosebestimmend: assoziierte hämatologische Neoplasie	Knochenmarkaspiration; Zyto-/Molekulargenetik: <i>KIT</i> -D816V-Mutation; weitere Diagnostik in Abhängigkeit von der AHN
aggressive systemische Mastozytose (ASM)	sehr aggressive Verläufe mit Multiorganversagen und kurzem Überleben ohne spezifische Therapie	s. o.; ergänzend je nach Organmanifestation, z. B. Biopsie aus dem Gastrointestinaltrakt
Mastzellleukämie (MCL)	≥ 20 % Mastzellen im Knochenmark; leukämische und aleukämische Verlaufsformen; Organschäden häufig bereits bei Diagnosestellung; sehr ungünstige Prognose	Knochenmarkpunktion; Blutausstrich; Molekulargenetik: <i>KIT</i> -D816V-Mutation, auch atypische <i>KIT</i> -Mutationen möglich
Mastzellsarkom (MCS)	hochgradig atypische Mastzellen; ungünstige Prognose; Dissemination	Biopsie der Manifestation und Histologie/Immunhistochemie

## Charakteristika der verschiedenen Manifestationsformen

- Auch bei kutanen Mastozytosen stellt sich häufig eine Vermehrung von Mastzellen im Knochenmark dar; jedoch beeinträchtigt dieser Begleitbefund nicht die gute Prognose der Patienten.
- Bei indolenter systemischer Mastozytose ist eine Organbeteiligung selten.
- Bei aggressiven systemischen Mastozytosen und Mastzellleukämien findet man häufig eine Beteiligung innerer Organe. Charakteristische Symptome sind beispielsweise Synkopen, plötzliche Hautrötung („Flush“) oder gastrointestinale Beschwerden bedingt durch die Mediatorfreisetzung der Mastzellen.







## Kapitel 4

### Störungen der Erythrozyten und Thrombozyten

4.1	Einteilungsprinzip der Anämien nach dem Hb-Gehalt des einzelnen Erythrozyten	182
4.2	Hypochrome (mikrozytäre) Anämien	182
4.3	Normochrome (normozytäre) Anämien	195
4.4	Hyperchrome (makrozytäre) Anämien	211
4.5	Erythrozyten- einschlüsse	214
4.6	Sekundäre Erythrozytosen (Polyglobulie)	222
4.7	Störungen der Thrombozyten	223

## 4 Störungen der Erythrozyten und Thrombozyten

### 4.1 Einteilungsprinzip der Anämien nach dem Hb-Gehalt des einzelnen Erythrozyten

#### 4.1.1 Einteilung der Anämien

Trotz der Vielfalt an Messgrößen stützt sich die praktische Diagnostik bei Hb- und/oder Erythrozytenmangel differenzialdiagnostisch v.a. auf den durchschnittlichen Farbstoffgehalt (MCH, Referenzbereich Erwachsene 28 – 33 pg), bzw. parallel auf das durchschnittliche Volumen der Erythrozyten (MCV, Referenzbereich für Erwachsene 80 – 96 fl). Die meisten Anämieformen lassen sich bei Einhalten, Unter- oder Überschreiten der Normgrenze des MCH als normo-, hypo- oder hyperchrom bzw. des MCV als mikro-, normo- oder makrozytär einstufen.

#### 4.1.2 Bestimmung der Retikulozyten

Darüber hinaus gibt die Bestimmung der Retikulozyten (Kap. 1.2.3) und des abgeleiteten Retikulozytenproduktionsindex (RPI) wichtige pathophysiologische Auskünfte: Bei Anämien mit gesteigerter Erythrozytenbildung erwartet man hohe Retikulozytenwerte und einen  $RPI > 3$  (hyperregeneratorische Anämie). Anämien mit gedrosselter Erythrozytenproduktion weisen niedrige Retikulozytenwerte auf (► Tab. 4.1) bzw. einen  $RPI < 2$ . Dabei ist allerdings zu beachten, dass hyporegeneratorische Anämien aufgrund von Substratmangel (Eisen oder Vitamin B<sub>12</sub>/Folsäure) nach kurzfristiger therapeutischer Zufuhr von Eisen oder Vitaminen sehr rasch hyperregeneratorisch imponieren können (bis zur wünschenswerten „Retikulozytenkrise“).

### 4.2 Hypochrome (mikrozytäre) Anämien

Hypochrome Anämien sind die häufigste Anämieform. Ihre verbreitetste Ursache sind Eisenmangelsituationen verschiedener Genese (► Abb. 4.1). Darüber hinaus können hypochrome Anämien auch im Sinne einer sekundären Anämie bei infektiösen oder malignen Prozessen auftreten. Eine weitere mögliche Ursache einer hypochromen Anämie stellen Hämoglobinopathien, etwa die Thalassemie, dar.

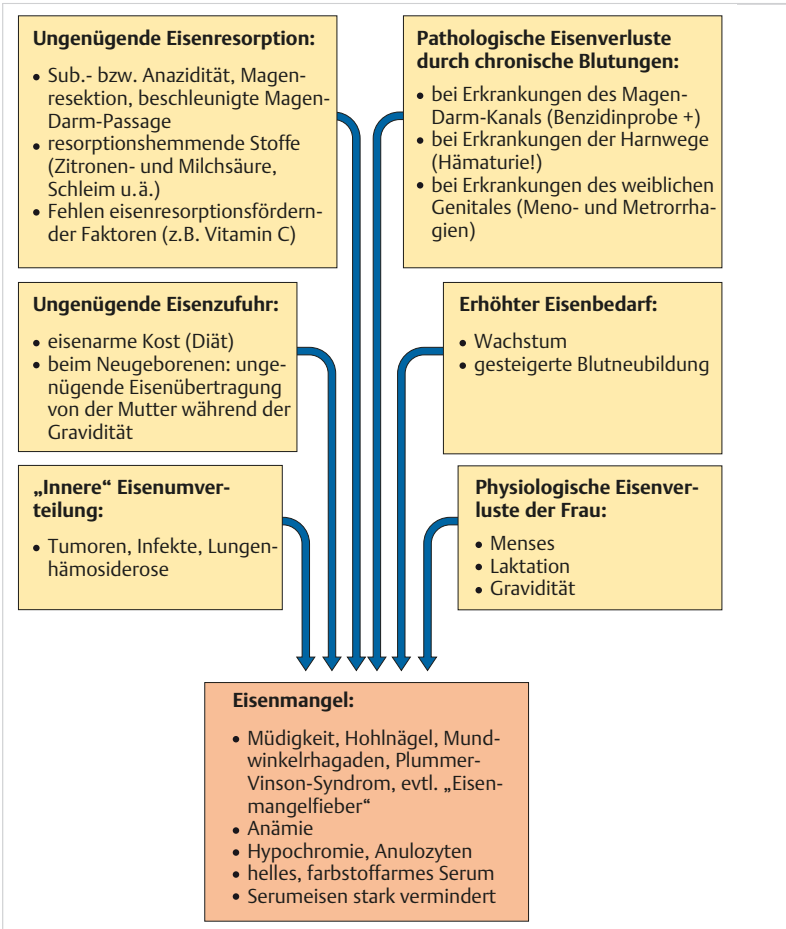


Abb. 4.1 Eisenmangel – wichtigste Ursachen (nach Begemann).

**Tab. 4.1** Diagnostische Konstellation und Diagnosegang bei den wichtigsten Störungen der roten Reihe.

Klinik	Hb	MCH	Erythrozyten-morphologie	Retikulozyten	Leukozyten	Segmentkernige (%)	Lymphozyten (%)	Andere Zellen	Thrombozyten
Müdigkeit, Blässe (Dysphagie)	↓	↓	Anulozyten, Anisozytose	↓	n	n	n	–	n/↑
u. U. Fieber, Gewichtsverlust	↓	↓	Anisozytose, Poikilozytose	↓	n/↑	n	n	u. U. Eosinophile ↑, Monozyten ↑, Linksverschiebung	n
unklare Symptome	↓	↓/n/↑	alle Größen (bimorph)	↓	n/↓	n	n	–	n/↓
akute Blutung	↓	n	n	n	n	(↑)	(↓)	–	n/↓/↑
Subikterus	↓	n	n oder path., u. U. Kugelnzellen	↑↑	n/↓	n	n	u. U. Normoblasten	n/↓
Milz	↓	↓	Targetzellen	↑	n	n	n	u. U. Normoblasten	n
Blässe, u. U. Infektions- und Blutungszeichen	↓	n	n	↓↓	↓	↓	↑	u. U. Monozyten ↑	↓↓
Strohblässe, u. U. Alkoholanamnese	↓	↑	Makrozyten, Megalozyten	↓	↓	↓	↑	u. U. übersegmentierte Granulozyten, u. U. Normoblasten	↓/n
Plethora, evtl. Milz	↑	n	n	n	n/↑	n	n	–	n/↑
akute Blutungsneigung	↓	n	n	(↑)	n	n	n	–	↓↓

Diagnostische Schritte in der Reihenfolge von links nach rechts.  
n: Normalwert; ↓: erniedrigt; ↑: vermehrt, ( ): Untersuchung nicht relevant

Tab. 4.1 Fortsetzung.

BSG	Elektrophorese	Fe	Ferritin u. a.	Transferrin	Verdachtsdiagnose	Belege/weiterführende Diagnostik	Knochenmark	ausführlicher Text
n	n	↓	Ferritin ↓	↑	Eisenmangelanämie	Suche nach chronischer Blutung, Fe-Re-sorption über-prüfen	Erythropoese ↑, Sideroblasten ↓, Makrophageneisen ↓	Kap. 4.2.1
↑	u. U. α <sub>2</sub> ↑, γ ↑	↓	Ferritin n/ ↑	↓	„sekundäre Anämie“ (infektiös, toxisch, paraneoplastisch)	Auslösersuche	Erythropoese ↓, Sideroblasten ↓, Makrophageneisen ↑	Kap. 4.2.2
n	n	↑	n/↑	↓	„sideroachrestische Anämie“, Myelodys-plasie	→	Erythropoese ↑, Ringsideroblasten	Kap. 3.2.3, Kap. 4.2.3
n	n	n/↓	–	n/↑	Blutungsanämie	Suche nach Blutungsquelle und Ursache	(Erythropoese ↑)	Kap. 4.2.1, Kap. 4.2.2, Kap. 4.2.3, Kap. 4.2.4
n	n	n	Haptoglobin ↓↓	(n/↓)	hämolytische Anämie,	osmotische Resistenz, Coombs-Test,	(Erythropoese ↑, Rechtsverschiebung)	–
n	n	n	Haptoglobin ↓↓		speziell: Thalassämie	Hb-Elektrophorese usw.	starke Fe-Speicherung	Kap. 4.2.4
↑	n	↑/(n)	n/↑	(↓/n)	aplastische Anämie oder Knochenmark-karzinose	Auslösersuche, Tumorsuche	Hypoplasie aller Reihen- oder Karzinomzellen	Kap. 4.3.4, Kap. 4.3.5
n	n	n/↑	Vitamin B <sub>12</sub> und/oder Folsäure ↓	(↓)	megaloblastische Anämie	Gastroskopie. Antikörper-nachweis, u. U. Schilling-Test	Erythropoese „megaloblastisch“	Kap. 4.4
n/↓	n	↓	↑	↑	Polyzythämie, DD: Polyglobulie	Verlauf	Erythropoese ↑	Kap. 3.3.3
n	n	↓	Blutungszeit ↑ ↑, PPT n	–	thrombozytopenische Purpura (ITP)	Auslösersuche, u. U. Antikörper →	Megakaryozyten vermehrt	Kap. Ursachen

## 4.2.1 Eisenmangelanämie

### Relevante Laborparameter bei Eisenmangelanämie

Um echten Eisenmangel rasch von Eisenverteilungsstörungen (sekundäre Anämie) zu unterscheiden, ist die Bestimmung von Eisen und Ferritin nötig; im Weiteren dann Transferrin- und TEBK-Bestimmung. Bei Einsendungen ist niedrigtourig abzentrifugiertes Serum vorzuziehen, da aus Vollblut beim Transport durch mechanische Erythrozytenzerstörung Eisen freigesetzt wird. ► Tab. 4.2 gibt die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Serumeisenwerte wieder.

Hinsichtlich der oben dargestellten Ursachen eines Eisenmangels bleibt zu betonen, dass akute Blutverluste bei parallelem Messen eine normochrome Anämie hervorrufen; nur chronische Blutungen bzw. Zustände nach stärkeren akuten Blutungen machen sich über einen Eisenmangel als hypochrome Anämien bemerkbar.

**Tab. 4.2** Normbereiche für Eisen und weitere Parameter des Eisenstoffwechsels.

–	alte Einheiten	SI-Einheiten
<b>Serumeisen</b>		
• Neugeborene	150 – 200 µg/dl	27 – 36 µmol/l
• Erwachsene		
• ♀	160 – 140 µg/dl	11 – 25 µmol/l
• ♂	80 – 150 µg/dl	14 – 27 µmol/l
<b>TEBK</b>	300 – 350 µg/dl	54 – 63 µmol/l
<b>Transferrin</b>	250 – 450 µg/dl	2,5 – 4,5 g/l
<b>Serumferritin</b>	30 – 300 µg/l (15 – 160 µg/l Prämenopause)	
TEBK: totale Eisenbindungskapazität		

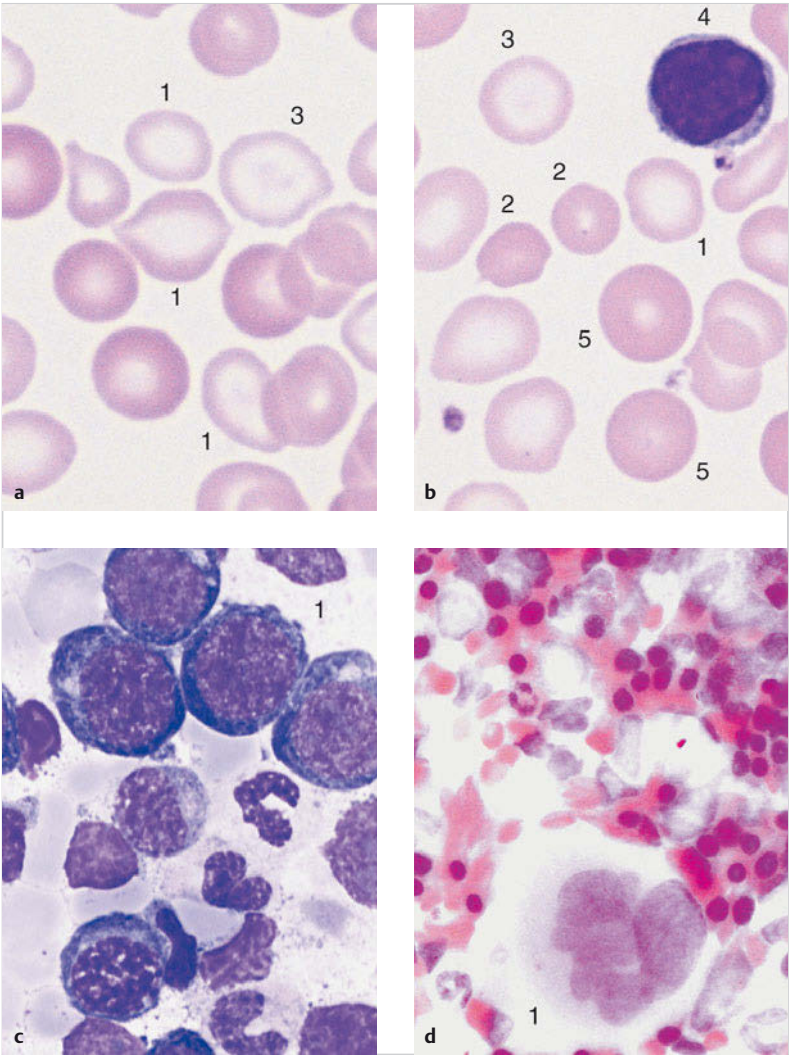
## Zellbild bei Eisenmangelzuständen

Bei Erniedrigungen des Serumeisens im Rahmen einer hypochromen Anämie unter die alters- und geschlechtsabhängigen Normwerte sollte zunächst die Erythrozytenmorphologie berücksichtigt werden:

- Hypochrome Anämien bei Eisen- und daraus resultierendem Farbstoffmangel (bei exogenem Mangel oder endogen-physiologisch gesteigertem Bedarf, ► Abb. 4.2) weisen i. d. R. bei leichter Anämie keine starke Größenvarianz oder Formstörung der Erythrozyten auf.
- Erst bei deutlicher Anämieausprägung (etwa  $< 11 \text{ g/dl}$  bzw.  $6,27 \text{ mmol/l Hb}$ ) treten relativ kleine Erythrozyten (Mikrozyten) mit vermindertem MCV und MCH auf, und eine Aniso- und Poikilozytose ist zu sehen.
- „Polychromatische“ Erythrozyten mit grau-basophiler Anfärbung: Zeichen ungenügender Hämoglobinisierung. Die größeren polychromatischen Erythrozyten entsprechen Retikulozyten, deren spezifische Merkmale sich in der Supravitalfärbung darstellen (► Abb. 4.5).
- Targetzellen: in geringer Menge bei schweren Eisenmangelzuständen
- Bei schwerem Hb-Mangel ( $< 8 \text{ g/dl}$  bzw.  $4,96 \text{ mmol/l}$ ) zieht sich der Farbstoff im Erythrozyten auf den Randwulst zurück, sodass eine ringförmige hämoglobinierte Zelle (Anulozyt) resultiert.

### Info

Kleine und farbstoffarme Erythrozyten weisen auf Eisenmangel hin.





**Abb. 4.2 Eisenmangelanämie.**

- a** Erythrozytenmorphologie bei Eisenmangelanämie: Anulozyten (1), (angedeutete) Targetzellen (3).
- b** Erythrozytenmorphologie bei Eisenmangelanämie: Anulozyten (1), Mikrozyten (2), (angedeutete) Targetzellen (3) und ein Lymphozyt (4) zum Größenvergleich. Normal große Erythrozyten (5) nach Transfusion.
- c** Die Knochenmarkzytologie bei Eisenmangelanämie zeigt lediglich eine Steigerung der Erythropoese mit Verschiebung zu basophilen Erythroblasten (1). Es können auch kleine Normoblasten mit fahlem knappem Zytoplasma vorkommen.
- d** In der Eisenfärbung (Berliner-Blau-Reaktion) kein Speichereisen und Fehlen der Siderophagen. Megakaryozyt (1).

### 4.2.2 Hypochrome „infektiös-toxische“ Anämie (sekundäre Anämie)

Unter den verschiedenen Ursachen des Mangels an Eisen für die Erythropoese stellt eine innere Eisenverschiebung aufgrund eines „Eisensogs“ des retikuloendothelialen Systems (RES) bei Infekten, toxischen Prozessen, Autoimmunerkrankungen und Tumoren eine besondere Situation dar. Da hier die Anämie ein Folgephänomen ist, wird auch der Terminus „sekundäre Anämie“ benutzt. Der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt (MCH) ist erniedrigt, somit sind die Erythrozyten hypochrom. Der Erythrozytenmorphologie kommt also eine besondere Rolle zu. Hier fallen im Gegensatz zu den exogenen Eisenmangelanämien je nach Ausprägung der Grunderkrankung folgende Phänomene auf:

- **Anisozytose:** deutliche Größenschwankungen der Erythrozyten über die gewohnte Streubreite hinaus. In fast jedem Blickfeld fallen einzelne Erythrozyten auf, die doppelt bzw. halb so groß sind wie die Nachbarzellen.
- **Poikilozytose:** Neben der normalen runden Form der Erythrozyten zeigen sich gehäuft ovale, birnen- oder tropfenförmige Erythrozyten.
- **Polychromasie:** Aus dem deutlich verminderten Hämoglobingehalt dieser Zellen resultiert eine zarte Graublaufärbung der Erythrozyten.
- **basophile Tüpfelung:** Die Erythrozyten weisen eine feinste Punktierung als Zeichen einer gestörten Regeneration auf; diese kommt bei sekundären Anämien unspezifisch gehäuft vor.

Die Retikulozytenzahl ist bei „infektiös-toxischer“ Anämie so gut wie immer erniedrigt – es sei denn, eine Hämolyse oder ein akuter Blutverlust bestehen parallel. Die Knochenmarkanalyse zeigt bei sekundärer Anämie i. d. R. eine Reduktion der Erythropoese und eine gesteigerte und bunt-unreife Granulopoese („infektiös-toxisches Mark“).

### Knochenmarkzytologie bei der Diagnose hypochromer Anämien

Zur Abklärung einer hypochromen Anämie ist fast nie eine Knochenmarkuntersuchung nötig, wenn stattdessen vorher alle Labormethoden aus dem peripheren Blut ausgeschöpft werden (► Tab. 4.1). Allerdings kann die Knochenmarkzytologie in unklaren Situationen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung beitragen.

#### Merke

**M!**

##### Charakteristika der Eisenmangelanämie

- Bei einer Eisenmangelanämie verschiedenster Ursachen wird die Erythropoese kompensatorisch stimuliert. Im Knochenmark steigt das Verhältnis Erythropoese zu Granulopoese zugunsten der Erythropoese von 1:3 in Richtung 1:2, jedoch kaum darüber hinaus.
- Innerhalb der roten Reihe nehmen die unreiferen Formen, basophilen Erythroblasten und Proerythroblasten im Sinne einer „Linksverschiebung“ relativ zu. Diese roten Vorstufen zeigen meist keine sicheren Formanomalien; das Zytoplasma ist allerdings auch noch bei orthochromatischen Erythroblasten basophil, entsprechend der schlechten Hämoglobinisierung. Einige Normoblasten sind klein und das Zytoplasma fahl. Im Gegensatz zu Perniciosa sieht man beim Eisenmangel keine Dyserythropoese.
- In der Eisenfärbung des Knochenmarks fehlen „Sideroblasten“, also eisengranulohaltige Erythroblasten, völlig oder sind stark erniedrigt (< 10 %, Normwert 30 – 40 %). Konstant fehlt bei exogenem Eisenmangel mit Anämie Eisen in den Makrophagen des Knochenmarkretikulums (sog. Speichereisen).
- Megakaryozyten sind bei chronischen Blutungen als Ursache des Eisenmangels fast immer vermehrt, können aber auch bei Eisenmangel anderer Ursache gesteigert sein. Daraus resultiert dann häufiger eine Thrombozytenvermehrung bei Eisenmangel.

### Infektiös-toxische (sekundäre) Anämie

Hier ist im Gegensatz zur exogenen Eisenmangelanämie die Erythropoese eher unterdrückt; Linksverschiebung und spezifische qualitative Anomalien fehlen. Die Granulopoese überwiegt und zeigt oft unspezifische „Reizerscheinungen“ und eine Kern-Plasma-Reifungsdissoziation (z. B. noch basophiles Zytoplasma mit promyelozytären Granula bei reifen, „striemigen“ Myelozytenkernen).

Je nach Art des auslösenden Prozesses sind oft auch Monozyten, Lymphozyten oder Plasmazellen mäßig vermehrt, Megakaryozyten sind gelegentlich etwas gesteigert. Richtungweisend ist die Eisenfärbung des Knochenmarks. Der „Eisensog“ des „Retikulum“-Zellsystems führt zu intensiver Eisenspeicherung in Makrophagen, während die roten Vorstufen so gut wie eisenfrei sind. Allerdings gibt es Kombinationen, wo ein vorbestehender Eisenmangel auch bei „infektiös-toxischem“ Prozess zu leeren Eisenspeichern führt. Überdies ist nicht jede sekundäre Anämie hypochrom; falls z. B. gleichzeitig Alkoholismus oder Vitaminmangel vorliegen, kann sie sich hyperchrom oder normochrom ausprägen.

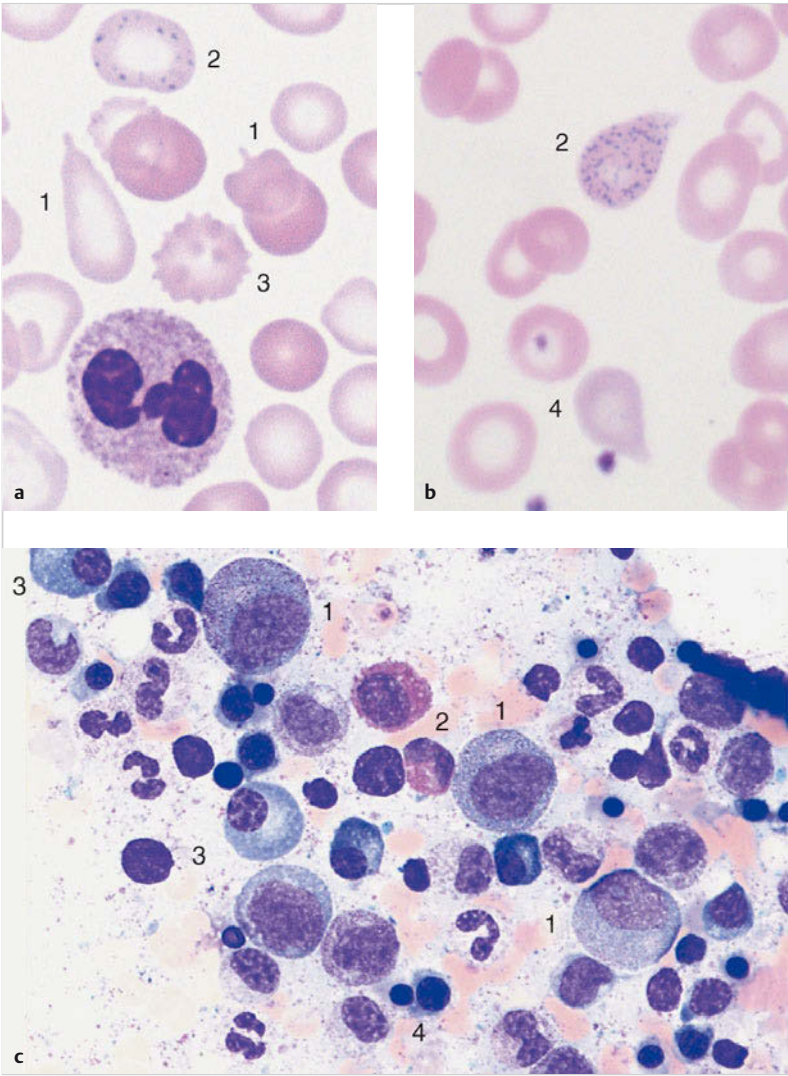
### 4.2.3 Hypochrome sideroachrestische Anämien (z. T. auch normo- oder hyperchrom)

Eine hypochrome Anämie, bei der der Serumeisenspiegel hochnormal oder erhöht ist, die Erythrozyten eine starke Anisozytose, Poikilozytose (mit durchschnittlich erniedrigtem MCV) und Polychromasie, u. U. auch zarte basophile Tüpfelung aufweisen (► Abb. 4.3), ist verdächtig auf eine „sideroachrestische Anämie“: Es besteht eine Störung der Nutzung des reichlich vorhandenen Eisens. Dieser Verdacht lässt sich durch die Morphologie des Knochenmarks weiter abklären: Im Gegensatz zur infektiös-toxischen Anämie ist die rote Zellreihe breit vertreten. Das entscheidende Kriterium ist die Eisenfärbung des Knochenmarks, in der die eisentragenden roten Vorstufen (Sideroblasten) vermehrt zur Darstellung kommen (daher auch die Bezeichnung „sideroblastische Anämie“). Sie tragen das Eisen häufig ringförmig um den Kern gelagert („Ring-sideroblasten“).

Die weit überwiegende Zahl der früher sog. „idiopathischen sideroachrestischen Anämien“ ist den myelodysplastischen Syndromen (MDS, Kap. 3.2.3) zuzurechnen. Wenige Fälle sind allerdings auch hereditär oder exogen (Alkohol, Bleiintoxikation) erklärbar.

#### Info

Hypochrome Erythrozyten mit starker Formvariabilität weisen auf eine sekundäre Anämie hin, meist bei infektiösen oder tumorreaktiven Situationen.



**Abb. 4.3 Sekundäre Anämie.**

- a Erythrozytenmorphologie bei sekundärer hypochromer Anämie: starke Größenvariabilität der Erythrozyten (Anisozytose), Formenvielfalt (1) (Poikilozytose), basophile Tüpfelung (2). Eine sog. Stechapfelfelle (3) (Echinozyt) ohne spezifische diagnostische Bedeutung.
- b Erythrozytenmorphologie bei sekundärer hypochromer Anämie: starke Größenvariabilität der Erythrozyten (Anisozytose), Poikilozytose, basophile Tüpfelung (2). Gelegentlich zarte „Blaugraufärbung“ der Erythrozyten (4) (Polychromasie).
- c Knochenmarkübersicht bei sekundärer Anämie. Steigerung der weißen Zellreihe, Promyelozyten (1), Eosinophile (2) und Plasmazellen (3) sowie Reduktion der Erythropoese (4).

## 4.2.4 Hypochrome (mikrozytäre) Anämien mit Hämolyse

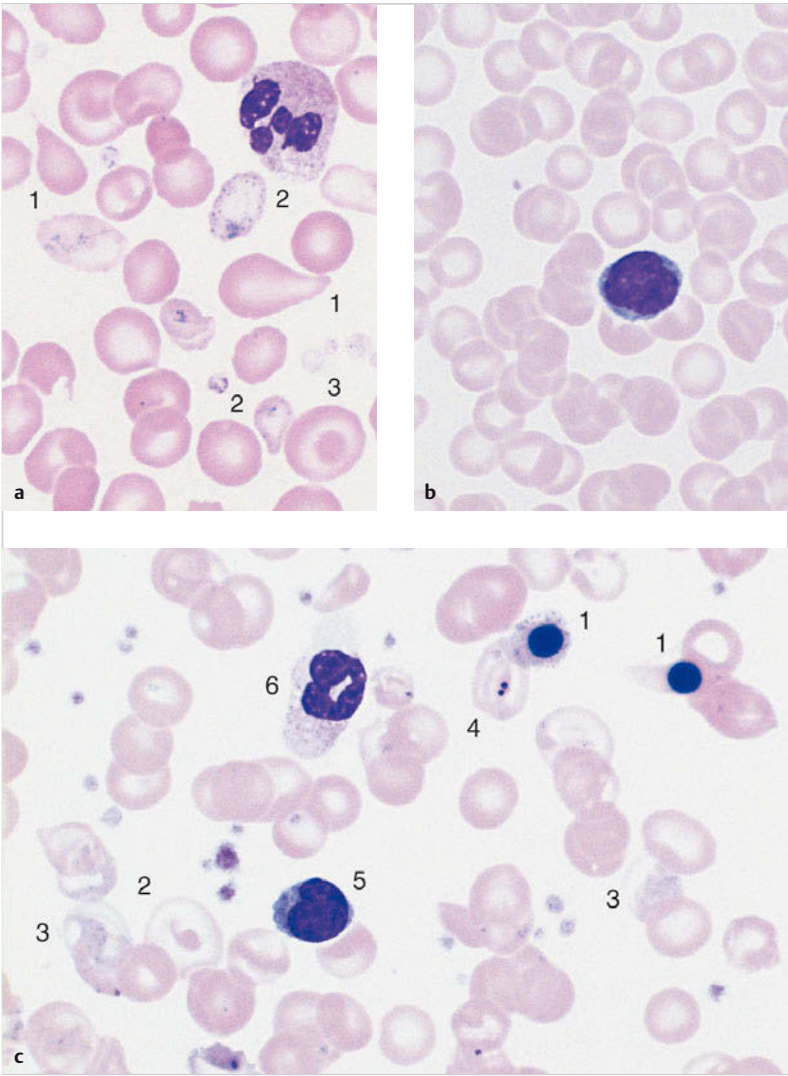
### Thalassämien

#### Blutbild, Laborkonstellation und Klinik

Eine spezielle Situation stellt eine meist bei Patienten aus dem Mittelmeerraum auftretende hypochrome Anämie mit normaler Erythrozytenzahl, erniedrigtem MCH und Splenomegalie dar (wichtig ist es, bei Kindern die altersabhängigen Referenzbereiche für MCH und MCV zu beachten). Wesentlich ist eine Mikrozytose bei nur leichter Anisozytose. Bei Durchsicht des Blutaustriebs finden sich Erythrozyten mit einer zentralen Hämoglobinsinsel („Schießscheiben-“ oder „Targetzellen“). Targetzellen können, müssen aber nicht vorkommen. Häufig ist eine basophile Tüpfelung nachzuweisen. Gelegentliche Erythroblasten im peripheren Blut weisen ganz allgemein auf eine Steigerung der Erythropoese hin.

#### Diagnostik

Obwohl auch die Targetzellen nicht spezifisch sind, sondern u. a. bei schwerem Eisenmangel oder Lebererkrankungen vorkommen können, gibt die dargestellte Konstellation Anlass, eine Hämoglobinelektrophorese vorzunehmen (ACD-Blut in einer Verdünnung von 1:10). Wenn diese zeigt, dass die Hämoglobinfraction HbA<sub>2</sub> signifikant vermehrt ist, ist die Diagnose einer beta-Thalassaemia minor als der heterozygoten Form gesichert (► Abb. 4.4a, ► Abb. 4.4b). Die homozygote beta-Thalassaemia major (► Abb. 4.4c) ist ein weit schwereres und seltenes Krankheitsbild. Unter den Blutbildveränderungen fällt bei dieser Form neben den Targetzellen die Zahl roter Vorstufen auf;



**Abb. 4.4 Thalassämie.**

- a Blutbild bei Thalassaemia minor häufig ohne Targetzellen, aber absoluter Vermehrung kleiner Erythrozyten (hier im Vergleich zu einem Lymphozyt), dadurch manchmal keine Anämie.
- b Ausgeprägtere Thalassaemia minor mit starker Anisozytose und Poikilozytose (1), basophiler Tüpfelung (2) und vereinzelt Targetzellen (3).
- c Blutbild bei Thalassaemia major mit Erythroblasten (1), Targetzelle (2), polychromatischen Erythrozyten (3) und Jolly-Körperchen (4) (bei funktioneller Asplenie). Lymphozyt (5) und Granulozyt (6).

in der Hb-Elektrophorese überwiegt HbF. Darüber hinaus wird heute beim Vorliegen oder bei V. a. eine Thalassämie ein molekulares Mutationsscreening (v. a. bei der alpha-Thalassämie) durchgeführt (die übrigen hämolytischen Anämien sind meist normochrom).

**Info**

Hypochrome Anämien ohne Eisenmangel, z. T. mit Schießscheibenzellen: Verdacht auf Thalassämie

## 4.3 Normochrome (normozytäre) Anämien

Anämien mit einer Hämoglobinisierung der Erythrozyten im Normbereich 28 – 33 pg und einem durchschnittlich normalen Zellvolumen (MCV 80 – 96 fl) lassen sich vereinfacht durch 3 Mechanismen erklären:

- akute Blutverluste bei noch ausreichenden Baustoffreserven
- gesteigerter Zellumsatz, der durch Reutilisation des jeweils freiwerdenden Eisens nicht zu Hypochromasie führt – dies ist typisch für fast alle hämolytischen Anämien (außer Thalassämien; Kap. 4.2.4)
- Suppression der Zellbildung bei normalem Eisenangebot – dies ist die Gruppe der hypo- bis aplastischen Anämien verschiedener Ursachen
  - bei akutem Blutverlust: Klinik, Blut im Stuhl?
  - bei Hämolyse: Retikulozyten  $\uparrow$ , Haptoglobin  $\downarrow$ , z. T. Bilirubin  $\uparrow$
  - bei Knochenmarksuppression: z. B. aplastische Anämie, Retikulozyten  $\downarrow$

### 4.3.1 Normochrome hämolytische Anämien

Hämolytische Anämien entstehen durch Verkürzungen der Erythrozytenlebenszeit und unvollständige Kompensation durch gesteigerte Zellneubildung (► Tab. 4.3).

Die Blutbildung im Knochenmark ist i. d. R. kompensatorisch gesteigert und kann je nach Krankheitsverlauf dauerhaft oder zeitweise den vermehrten Zellabbau unter Weiterverwendung freiwerdenden Eisens kompensieren („kompensierte Hämolyse“).

Entsprechend stellt man im peripheren Blut immer eine Vermehrung von jungen, neugebildeten Erythrozyten im Sinne von Retikulozyten fest; darüber hinaus finden sich vereinzelt Erythroblasten. Oft wird nur bei hämolytischen „Krisen“ mit akut verstärktem Zellzerfall eine deutliche Anämie hervorgerufen.

**Tab. 4.3** Ursachen der häufigsten hämolytischen Anämien.

–	morphologische Besonderheiten der Erythrozyten	weiterführende Diagnostik
<b>Ursachen in den Erythrozyten (korpuskuläre Hämolysen)</b>		
<i>hereditär</i>		
• Membranstörungen		
• Sphärozytose Kap. 4.3.2	kleine Kugelzellen	osmotische Resistenz, Immunphänotypisierung mit EMA-Test
• Elliptozytose	Elliptozyten	–
• Hämoglobinstörungen		
• Thalassämien Kap. 4.2.4	Targetzellen	Hämoglobinelektrophorese, Molekulargenetik
• andere seltene Hb-Pathien	–	–
• Sichelzellenkrankheit Kap. 4.3.2	Sichelzellen	–
• Enzymdefekte		
• Glucose-6-Phosphatdehydrogenase	u. U. Heinz-Innenkörper	Enzymbestimmung
• Pyruvatkinase u.v. a.	Makrozyten	–
<i>erworben</i>		
• paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	–	Sucrose-Hämolysetest, Fehlen von CD55 und CD59 in der Immunphänotypisierung
• Zieve-Syndrom	Schaumzellen im Mark	–

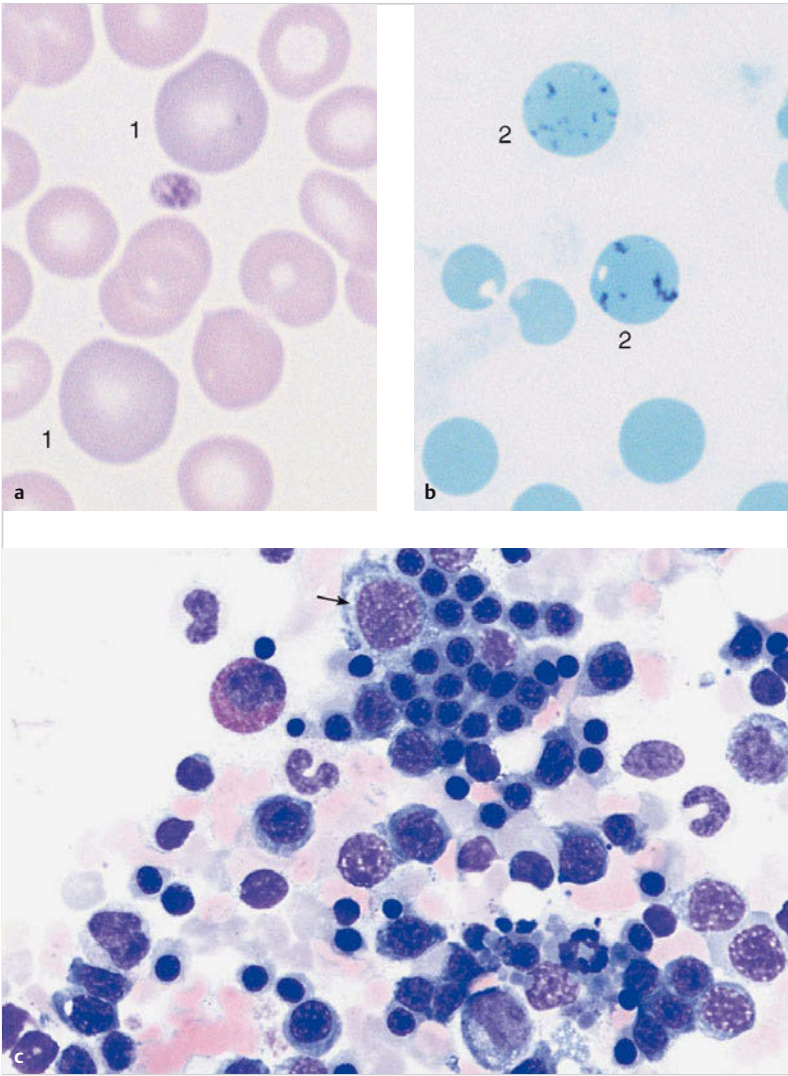


Tab. 4.3 Fortsetzung

–	morphologische Besonderheiten der Erythrozyten	weiterführende Diagnostik
<b>Ursachen außerhalb der Erythrozyten (extrakorpuskuläre Hämolysen)</b>		
<i>Antikörperbildung</i>		
• Isoantikörper (fetale Erythroblastose, Transfusionszwischenfälle)	–	Rh-Serologie
• Wärme-Autoantikörper	–	Coombs-Test
• Kälte-Autoantikörper	Autoagglutination	Coombs-Test, Kälteagglutinationstiter
• chemisch-allergische Antikörper (z. B. Cephalosporine, Methyldopa)	–	–
<i>physikalische oder chemische Noxen</i>		
z. B. nach Verbrennungen, Herzklappenersatz; Schwermetalle, tierische und pflanzliche Gifte	z. T. Heinz-Innenkörper	–
<i>mikroangiopathische Hämolyse</i>		
bei hämolyt.-uräm. Syndrom, thrombotisch-thrombozytopen. Purpura, Knochenmarkkarzinosen	Schizozyten, Fragmentozyten, Kap. 4.3.2	Thrombozyten ↓, Leber, Niere
<i>infektiöse Noxen</i>		
z. B. Influenza, Salmonellen, Malaria	bei Malaria-Erreger, Kap. 4.5.5	Erregernachweis
<i>Hypersplenismus</i>		
z. B. lymphatische Systemkrankheiten, Infektionen mit Splenomegalie, portale Hypertension	–	Ursachen der Splenomegalie

Bei längerer Dauer kann die chronische Produktionssteigerung die körpereigenen Reserven an Folsäure erschöpfen („Verbrauchsperniziosa“), sodass makrozytäre, hyperchrome Störungen resultieren können.

Das Knochenmark weist eine relative und absolute Steigerung der Erythropoese auf, wobei innerhalb der roten Vorstufen bei akuter schwerer Hämolyse oftmals die unreiferen, hingegen bei chronischen Hämolysen die reifen Formen (orthochrome Erythroblasten) stärker als im normalen Mark überwiegen. Darüber zeigen die Erythroblasten im Hämolysemark eine fokale („nestartige“) Anordnung = Erythron (► Abb. 4.5), während sie normalerweise diffus verteilt sind.



**Abb. 4.5 Hämolytische Anämie.**

- a Gerade neugebildete Erythrozyten stellen sich in der Pappenheim-Färbung als größere, polychromatische Erythrozyten (1) dar.
- b In der Supravitalblaufärbung weisen sie punktförmige Niederschläge auf (Retikulozyten, 2).
- c Knochenmarkübersicht bei hämolytischer Anämie: Steigerung der Erythropoese in meist nestförmiger Lagerung. Es überwiegen orthochromatische Erythroblasten. Beim Pfeil ein basophiler Erythroblast mit Auflockerung der Kernstruktur (sekundäres Folsäuremangelzeichen).

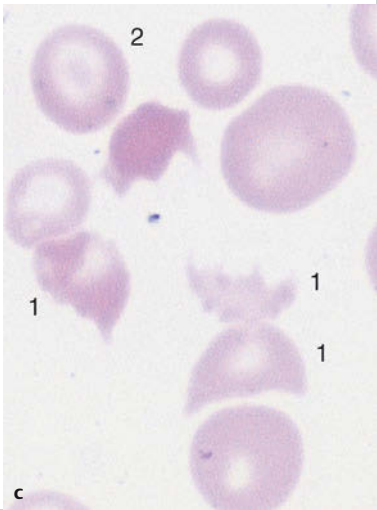
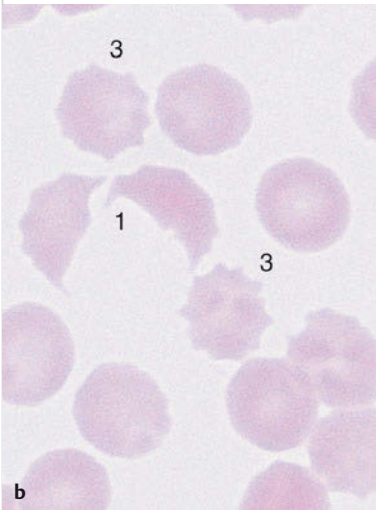
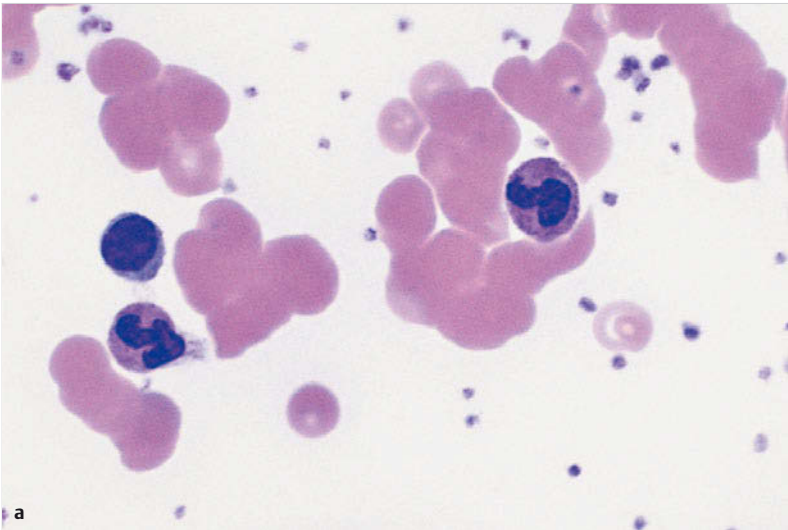
**Info**

„Jugendliche“ Erythrozyten (Retikulozyten) anhaltend vermehrt: Verdacht auf Hämolyse

## 4.3.2 Hämolytische Anämien mit Erythrozytenanomalien

### Mikrosphärozytose (Kugelizellanämie)

Diese korpuskuläre Hämolyseform ist durch dominanten Erbgang, Splenomegalie und lange Zeit blanden Verlauf gekennzeichnet. Gelegentlich treten hämolytische Krisen auf. Im Mikroskop zeigen sich besonders kleine Erythrozyten, was sich durch den Vergleich mit den Lymphozyten erschließt. Sie haben keine oder nur eine ange deutete zentrale Aufhellung, da sie nicht hantelförmig, sondern kugelförmig aufgebaut sind. Die abnorme Größenverteilung lässt sich zweidimensional ausmessen und nach Price-Jones auftragen. Die Beachtung der Ausstrichmorphologie (► Abb. 4.7) ist hier besonders relevant, da die Automatenanalyse ein normales Zellvolumen (MCV) ermittelt. Hilfreich ist die extrem erniedrigte osmotische Resistenz der Erythrozyten (in der NaCl-Verdünnungsreihe), beweisend sind weitere Spezialuntersuchungen (z. B. Kryohämolysetest, oder mittels Immunphänotypisierung der EMA-Test (EMA: Eosin-5-Maleimid, ein Farbstoff, der bei Kugelizellanämie schlechter an die betroffenen Erythrozyten bindet als bei normalen Erythrozyten). Der Coombs-Test ist negativ.



**Abb. 4.6 Agglutinationen und Fragmentozyten.**

- a** Verklumpte Lagerung der Erythrozyten. Wenn dies in allen Ausstrichregionen besteht, ist ein Artefakt unwahrscheinlich: Verdacht auf serogene Agglutination (hier durch Kälteagglutinine bei Mykoplasmenpneumonie). Zwischen den Agglutinaten Thrombozyten.
- b** Auffallend halbmond- und eierschalenförmige Erythrozyten: Fragmentozytose bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie. Fragmentozyten (1) und Echinozyten (3) (Letztere ohne diagnostische Relevanz).
- c** Auffallend halbmond- und eierschalenförmige Erythrozyten: Fragmentozytose bei mikroangiopathischer hämolytischer Anämie. Fragmentozyten (1), Targetzelle (2).

## Stomatozytose

Extrem seltene, hereditäre hämolytische Anämie mit fischmundartigen Erythrozyten. Einzelne Stomatozyten findet man bei Leberschäden.

## Hämoglobinopathien

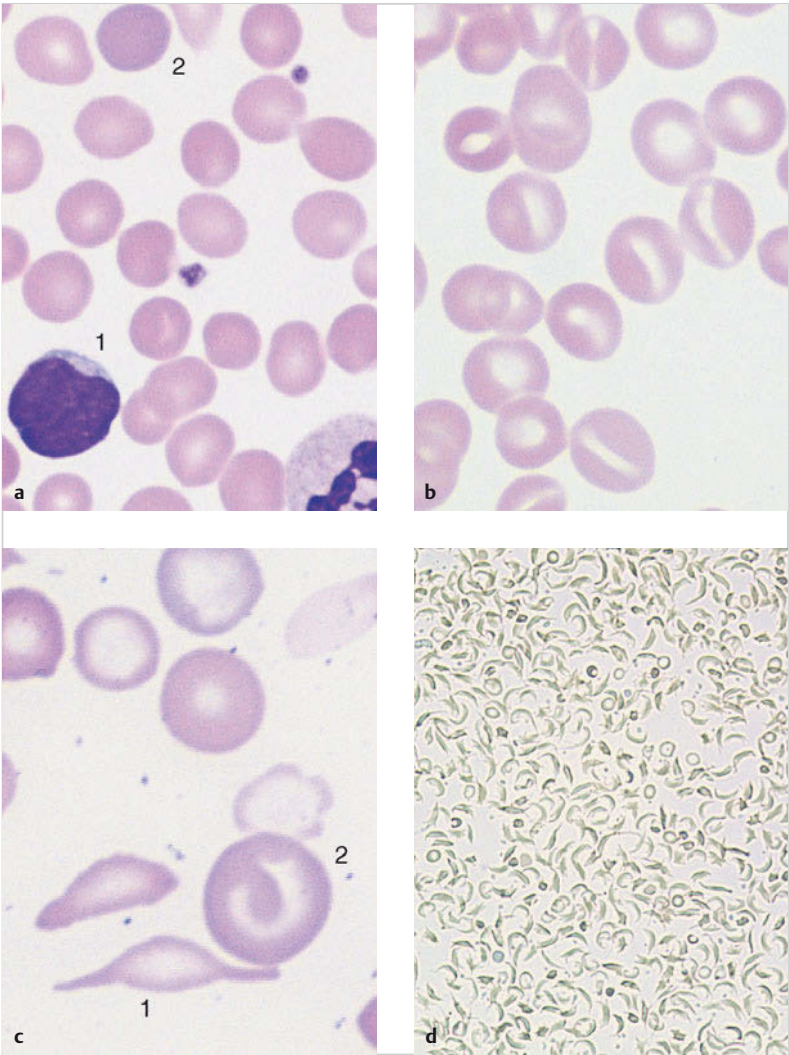
Targetzellen sind bei allen Hämoglobinopathien ein häufiges Phänomen (► Abb. 4.4; s. auch Thalassämie, Kap. 4.2.4).

### Info

Lagerung und Form der Erythrozyten auf dem Blutausschrieb können bei Hämo-lysedagnostik relevant sein.

## Sichelzellanämie

Im Blutausschrieb finden sich bei Patienten mit Sichelzellanämie neben Targetzellen einzelne sichelförmige Erythrozyten (► Abb. 4.7). Meist allerdings entwickeln sich diese Formen erst unter Sauerstoffentzug (Abdecken eines frischen Bluttröpfchens mit dem Deckglas; u.U. Provokation durch Zusatz eines Tropfens 2%iger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ -Lösung). Die zugrunde liegende autosomal dominante Hämoglobinopathie wird durch Nachweis des HbS in der Hämoglobinelektrophorese bewiesen. Heute kommen zunehmend molekulare Testverfahren zur Anwendung. Die homozygoten Sichelzellkranken leiden immer an einer normozytären chronischen Hämolyse; unter Provokationsbedingungen ( $\text{O}_2$ -Mangel, Infekte) treten schwere Krisen mit Mikrothrombosierungen durch die deformierten Erythrozyten ein. Bei Heterozygotie (HbS-Merkmalsträger) besteht keine klinische oder hämatologische Symptomatik, sie kann jedoch durch



**Abb. 4.7 Mikrosphärozyten und Sichelzellen.**

- a Im Vergleich zu einem Lymphozyten (1) durchweg auffallend kleine Erythrozyten ohne zentrale Aufhellung: Mikrosphärozyten (Durchmesser  $< 6 \mu\text{m}$ ). Polychromatischer Erythrozyt (2).
- b Erythrozyten nicht mit runder, sondern mit länglicher Aufhellungszone: Stomatozyten. Nur selten Ursache einer hämolytischen Anämie.
- c Bei Sichelzellanämie kommen nativ nur in homozygoten Fällen die typischen Zellen (2) zur Darstellung, sonst meist nur Targetzellen (2).
- d Sichelzelltest unter Sauerstoffarmut: Im vorliegenden homozygoten Fall nehmen fast alle Erythrozyten die Sichelform an.

$\text{O}_2$ -Mangel ausgelöst werden. Nicht selten besteht eine Kombination mit anderen Hämoglobinopathien, z. B. Thalassämie.

### Fragmentozytose (Schistozytose)

Wenn bei erworbener hämolytischer Anämie ein Teil der Erythrozyten wie fragmentiert in Eierschalen-, Helm-, Dreiecks- oder Halbmondform erscheint (► Abb. 4.6), kann dies auf eine Veränderung der Kapillarstrombahn im Sinne einer Mikroangiopathie oder auf disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) hinweisen. Mikroangiopathische hämolytische Anämien entwickeln sich im Rahmen der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP, Moschkowitz-Syndrom) und verwandter Syndrome: bei Kindern (hämolytisch-urämisches Syndrom, HUS), bei schwangeren Frauen (HELLP-Syndrom) sowie bei Knochenmetastasierung solider Tumoren.

#### Info

Auffallende Erythrozytenmorphologie bei Anämie: Mikrosphärozytose und Sichelzellanämie

### 4.3.3 Normochrome renale Anämie (z. T. auch hypo- und hyperchrom)

Eine normochrome Anämie muss auch daran denken lassen, dass jede Niereninsuffizienz nach wenigen Wochen zu einer Anämie führt. Bei chronischer Niereninsuffizienz ist sie obligat und kann Hb-Werte um  $6 \text{ g/dl}$  erreichen. Die Ursache liegt in der gestörten Bildung des erythropoesesteuernden Hormons Ery-

thropoetin (dessen Bestimmung aus dem Serum ein wichtiges diagnostisches Kriterium ist); überdies ist die Erythrozytenüberlebenszeit leicht verkürzt.

Das qualitative Blutbild ist morphologisch bis auf eine Poikilozytose unauffällig; die Retikulozytenzahlen sind oft normal, der RPI vermindert. Das Knochenmark zeigt keine charakteristischen Veränderungen.

Bei der Interpretation von Anämie bei Niereninsuffizienz wird man im Kontrast zum normochromen Regelfall häufig andere Konstellationen antreffen: Eine hypochrome Anämie weist auf den zur Niereninsuffizienz führenden reaktiven Prozess (z. B. Pyelonephritis, Glomerulonephritis) hin, der eine sekundäre hypochrome Anämie induziert; bei Dialysepatienten entwickelt sich zudem häufig ein Eisenmangel. Eine chronische Niereninsuffizienz kann zu Folsäuremangel führen, welcher durch die Dialysetherapie verstärkt wird. So erklärt sich auch die hyperchrome Anämie bei Patienten mit Nierenerkrankungen.

### 4.3.4 Knochenmarkaplasien

#### Isolierte Aplasien der Erythropoese

Erythroblastopenien im Sinne reiner aplastischer Störungen der roten Zellreihe sind extrem selten.

#### Hereditäre Formen

- **Blackfan-Diamond-Anämie**

Hierbei handelt es sich um ein sehr seltenes Syndrom mit einer Knochenmarkinsuffizienz in Verbindung mit Anomalien des Skelettsystems.

- **Kongenitale dyserythropoetische Anämie (CDA)**

Diese seltene kongenitale Anämieform wird meist schon in Kindheit oder Jugend manifest. Das Blutbild ist normo- oder makrozytär. Im Knochenmark findet sich eine gesteigerte Erythropoese mit mehrkernigen Erythroblasten, Kernzersprengungen und Zytoplasmabrücken. Es werden 3 Typen unterschieden (Typ II trägt das sog. „HEMPAS“-Antigen, wodurch die Zellen im Serumsäuretest hämolsieren). Die Diagnostik wird heute vielfach molekular gestützt, z. B. durch Sequenzieren der Gene: *CDAN1*, *SEC23B*, *KIF23* oder auch *KLF1*.

#### Erworbene transitorische Erkrankungen

- **Pure Red Cell Aplasia (PRCA)**

Diese erworbenen akut-transitorischen Aplasien der Erythropoese im Erwachsenen- und Kindesalter sind meist auf virale Infekte (Parvovirus B19) zurückzuführen. Im Knochenmark ist die Erythropoese deutlich reduziert bis vollständig fehlend; darüber hinaus fallen Riesen-Proerythroblasten auf (► Abb. 4.8).



- **Pure Red Cell Aplasia (PRCA) in Assoziation zu einem Thymom**

Diese Form ist autoimmunologischer Genese. Man findet eine normochrome Anämie. Weißes Blutbild und Thrombozyten zeigen keine richtungsweisen Störungen. Naturgemäß ist die Retikulozytenzahl extrem erniedrigt und geht gegen null. Das Knochenmark zeigt bei all diesen Formen eine gut ausgebildete Granulo- und Megakaryopoese, aber ein (mehr oder weniger) komplettes Fehlen der Erythropoese.

### Info

Bei unklarer Zellverminderung in einer oder mehreren Reihen: Knochenmark kann verschiedene Formen der Aplasie zeigen.

## Aplasie aller Knochenmarkreihen/aplastische Anämie

Eine Verminderung der Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten mit Progredienz u. U. bis zu völligem Zellverlust in diesen Reihen ist weit häufiger als die reinen Erythroblastopenien. Abgesehen von seltenen Fällen von kongenitalen Knochenmarkinsuffizienz-Syndromen (z. B. Fanconi-Syndrom) sind sie i. d. R. erworben.

## Pathomechanismus

Bei der aplastischen Anämie wird in den meisten Fällen eine autoimmune Genese angenommen (also eine autoimmune Schädigung der Hämatopoese). Darüber hinaus können chemische Noxen oder Virusinfekte eine Schädigung der blutbildenden Stammzellen auslösen.

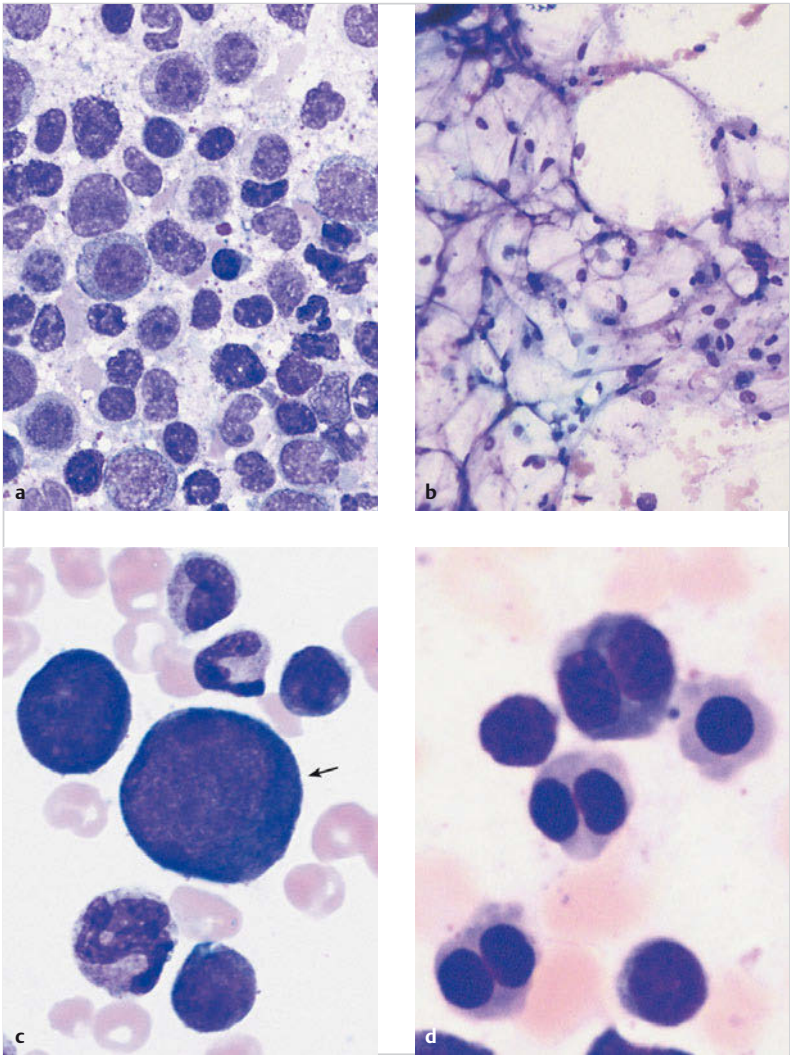
## Periphere Blutparameter

Im Blutbild entwickelt sich relativ rasch eine normochrome Anämie mit starker Retikulozytenverminderung, ein allmählich völliges Fehlen der Granulozyten, später auch der Monozyten. Die Thrombozyten sind meist stark mit betroffen. Die noch vorhandenen Zellelemente sind qualitativ normal, jedoch durch die zugrunde liegende Noxe oder interkurrente Infekte oftmals reaktiv verändert (z. B. toxische Granulationen).

## Knochenmarkaspiration

Bei der Knochenmarkaspiration für die Zytologie fallen oftmals die geringe Bröckelbildung bzw. leere Markbröckel auf. Selten findet sich eine „Punctio sicca“.

Das ausstreichbare Material zeigt ungewohnte Bilder (► Abb. 4.8): Oft überwiegen Züge und Inseln von Zellen des Knochenmarkstromas, sog. „Retikulumzellen“, die normalerweise im Aspirat kaum auffallen. Sie zeigen i. d. R. keine Phagozytosezeichen. Daneben liegen locker Lymphozyten, Plasmazellen, Ge-



websbasophile und Makrophagen. Je nach der Phase des aplastischen Prozesses können Reste der hämatopoetischen Reihen anzutreffen sein. Gelegentlich läuft der gesamte Prozess nur fokal ab. Daher ist bei jeder Trizytopenie unerklärlicher Genese auch unbedingt eine Knochenmarkshistologie durchzuführen.

## Ursachenabklärung und Ausschlussdiagnostik bei Verdacht auf aplastische Anämie

Bei jedem Verdachtsfall auf eine aplastische Anämie sollte eine sorgfältige Ausschlussdiagnostik anderer Ursachen erfolgen.

### Differenzialdiagnosen bei bi- oder trilineärer Zytopenie

- **Zytopenien mit Hyperplasie des Knochenmarks:** Meist handelt es sich bei genauer Analyse um Fälle von MDS (Kap. 3.2.3), sofern sie nicht durch vermehrten Zellabbau (z. B. Hypersplenismus) bedingt sind.
- **Zytopenien mit Markfibrose:** Diese weisen auf Erkrankungen des myeloproliferativen Formenkreises hin (Kap. 3.3.3) oder sind Folgen direkter toxischer oder entzündlicher Einwirkungen.
- **Knochenmarkinfiltration durch ortsfremde Zellen:** Zytopenien können sich auch durch Infiltration des Knochenmarks durch ortsfremde Zellen (Karzinome, Sarkome) erklären, die nicht in jeder Knochenmarkaspiration erfasst werden (daher in unklaren Situationen: immer Histologie).
- **maligne hämatologische Erkrankungen:** Auch eine Infiltration des Knochenmarks durch eine maligne hämatologische Erkrankung, welche nicht ins periphere Blut ausschwemmt, wie Plasmazellmyelom oder Fälle von „aleukämischen“ akuten Leukämien oder Lymphomen können mit peripheren Zytopenien assoziiert sein.
- **Vitaminmangel:** Zytopenien können auch bei schwerem Vitamin-B<sub>12</sub>- oder Folsäuremangel entstehen (dabei aber hyperchrome Anämie, Kap. 4.4.1).
- **Strahlen- oder Zytostatikatherapie:** Zytopenien entwickeln sich auch nach schwerer Strahlen- oder Zytostatikaeinwirkung. Hier spielt die gezielte

#### Abb. 4.8 Formen der Knochenmarkaplasie.

- a Knochenmarkzytologie bei Erythroblastopenie: Es finden sich ausschließlich gereizte Elemente der Granulopoese. Die Megakaryopoese (hier nicht dargestellt) ist unauffällig.
- b Knochenmarkaplasie: Die Hämatopoese fehlt völlig, nur Fett- und Stromazellen.
- c Riesen-Proerythroblast (Pfeil) im Knochenmark bei akuter Parvovirus-B19-Infektion.
- d Auffallend doppelkernige Erythroblasten im Knochenmark eines Patienten mit kongenitaler dyserythropoetischer Anämie (CDA Typ II).

Anamnese eine wichtige Rolle. Auch Jahre nach einer Strahlentherapie kann das betroffene Areal des Knochenmarks lokal hypozellulär sein.

- Zytopenien durch mögliche Auslöser einer aplastischen Anämie (s. o.)

### Merke

**M!**

Bei jeder unklaren Anämie, Thrombozytopenie oder Leukozytopenie müssen alle möglichen auslösenden Medikamente abgesetzt werden. Hier sind z. B. nicht steroidale Antiphlogistika (NSAID), Penicillamin, Phenothiazine oder Thyreostatika zu nennen.

Bei gesicherter schwerer aplastischer Anämie (SAA) werden immunsuppressive Therapiekonzepte (Antilymphozytenglobulin, Ciclosporin A, Steroide) oder auch eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt.

### 4.3.5 Knochenmarkkarzinosen und andere verdrängende Prozesse

Anämien auf dem Boden einer Knochenmarkinfiltration durch verdrängend wachsende, metastasierende Tumorzellen können prinzipiell normochrom sein. Allerdings prägen sie sich (durch die indirekten Einwirkungen der Grunderkrankung) häufiger hypochrom im Sinne einer sekundären Anämie aus.

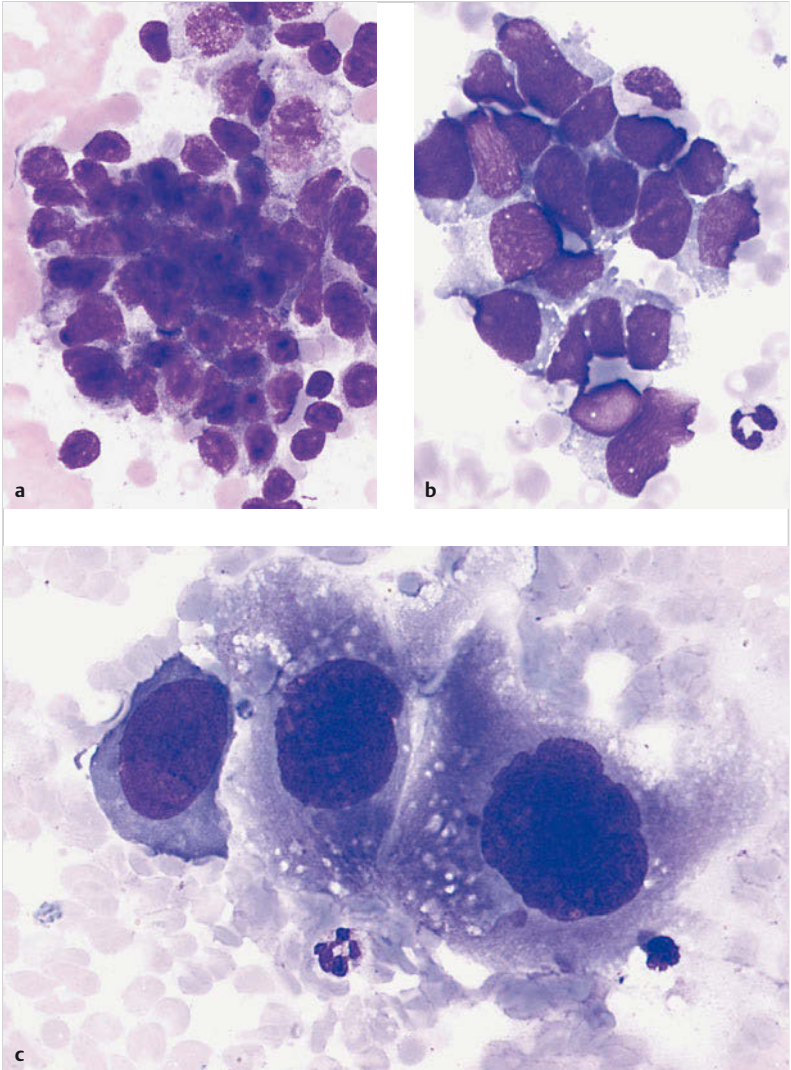
### Knochenmarkkarzinose

An die Möglichkeit einer Knochenmarkkarzinose (► Abb. 4.9) muss man besonders denken, wenn Erythroblasten im Differenzialblutbild (► Abb. 2.2) als Zeichen einer zerstörten Knochenmark-Blut-Schranke auffallen. Meist führt eine Knochenmarkkarzinose früher oder später auch zu Verminderung in anderen Zellreihen, speziell der Thrombozyten.

**Abb. 4.9 Knochenmarkkarzinose.** Übersichtsbilder von Knochenmark.

- a Inselförmige „Infiltration“ durch einen homogenen Zelltyp, wobei aber der Typ von Chromatin und Zytoplasma bei allen Zellen identisch ist: Knochenmarkkarzinose bei Mammakarzinom.
- b Inselförmige „Infiltration“ durch einen scheinbar variablen Zelltyp, wobei aber der Typ von Chromatin und Zytoplasma bei allen Zellen identisch ist: Knochenmarkkarzinose bei nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom.
- c Insel entdifferenzierter Zellen im Knochenmark, die keiner hämatopoetischen Reihe zuzuordnen sind: Knochenmarkkarzinose hier bei embryonalem Hodentumor.

Knochenmetastasierung maligner Tumoren betrifft selten und oft erst spät den Knochenmarkraum und damit die Blutbildung. Am häufigsten infiltrieren Metastasen vom kleinzelligen Bronchialkarzinom und Mammakarzinom (► Abb. 4.9a) das Knochenmark.



Die Knochenmarkzytologie zeigt in diesen Situationen meist eine allgemein verminderte Dichte der hämatopoetischen Zellen sowie reaktive Veränderungen wie bei „sekundärer Anämie“. Nur in einzelnen Blickfeldern, oft am Ausstrichrand, stößt man auf atypische Zellen, die nicht sicher der Hämatopoese bzw. hämatologischen Blasten zugerechnet werden können. Entscheidend ist ihre enge, nestförmige Gruppierung. Sie sind mindestens so groß wie Myeloblasten oder Proerythroblasten (z. B. bei kleinzelligem Bronchialkarzinom), meist jedoch deutlich größer. Eine genaue Klassifikation des Tumors ist i. d. R. nicht möglich (außer z. B. bei Melanom). Bei unklaren Situationen ist eine parallele Knochenmarkhistologie evtl. mit Immunhistochemie unumgänglich, da eine Metastasierung fokal (d. h. herdförmig) erfolgt. Vielfach lassen sich die adherenten Tumorzellen auch nicht aspirieren. Daher ist die Metastasierung soliden Tumoren nicht in jedem Aspirat erfassbar.

### Info

Thrombozytopenie mit Leukozytose und kernhaltigen Vorstufen der Erythropoese im Blut: an Knochenmarkkarzinose denken!

## Mikroangiopathische hämolytische Anämie (MHA)

Von den Auswirkungen der direkten Knochenmarkinfiltration müssen differenzialdiagnostisch die Phänomene einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (MHA) bei Tumoren abgegrenzt werden. Karzinose und MHA können natürlich auch kombiniert vorliegen.

## Knochenmarkinfiltration durch Lymphom/Plasmazellmyelom

Die Verdrängung der Hämatopoese durch maligne Lymphome inklusive Plasmazellmyelom verläuft ohne Zerstörung der Knochenmark-Blut-Schranke. Daher ist hier keine Ausschwemmung von Erythroblasten zu erwarten. Bei Lymphomen schließt eine negative Knochenmarkzytologie eine Infiltration des Knochenmarks durch das Lymphom nicht aus, da das weit umfangreichere Material einer histologischen Stanze immer noch einen fokalen Befall zeigen kann. Auch die Immunphänotypisierung kann zur Frage einer Lymphominfiltration im Knochenmark herangezogen werden. Alle Methoden sollten komplementär erwogen werden.

## 4.4 Hyperchrome (makrozytäre) Anämien

Bei Patienten mit deutlichen Anämiezeichen, u.U. in Form „strohiger Blässe“ und mit atrophischer Zungenschleimhaut, gelegentlich mit neurologischen Symptomen im Sinne einer gestörten Tiefensensibilität, kann der Blutausschuss richtungsweisend sein.

### 4.4.1 Veränderungen im peripheren Blut

Bei deutlicher Poikilozytose und Anisozytose fällt die Größe der Erythrozyten besonders bei einem Vergleich mit Lymphozyten auf, deren Durchmesser sie überschreiten (sog. Megalozyten). Demnach handelt es sich um eine makrozytäre und (sofern man die Knochenmarkzellen meint) meist gleichzeitig megaloblastäre Anämie mit einem mittleren Zelldurchmesser  $> 10 \mu\text{m}$  und einem Zellvolumen (MCV) meist  $> 100 \text{ fl}$ . Die Ermittlung des MCH zeigt, dass der Hb-Gehalt der Zellen im Schnitt  $> 36 \text{ pg}$  ( $1,99 \text{ fmol}$ ) liegt, die Anämie also hyperchrom ist.

Nur bei gleichzeitigem schwerem vorbestehendem Eisenmangel kann die Kombination makrozytärer Zellen mit hypochromem MCH im Sinne einer „bimorphen Anämie“ vorkommen.

Trotz seltener anderer Ursachen leiden fast alle Patienten mit hyperchromer Anämie an Vitamin-B<sub>12</sub>- und/oder Folsäuremangel. Da der Mangel dieser essenziellen Bausteine nicht nur die DNA-Synthese der Erythrozytenbildung, sondern auch die der übrigen Zellreihen betrifft, resultiert im Laufe der Zeit eine wechselnd stark ausgeprägte Panzytopenie. Die Segmentkernigen zeigen als Zeichen der Reifungsstörung einen erhöhten Anteil mit 6 oder 7 Segmenten (Übersegmentierung). Zudem sind die Retikulozyten vermindert (können aber auch normal sein) und das Eisen ist erhöht oder normal.

#### Merke

**M!**

In ihren hämatologischen Ausprägungen unterscheiden sich megaloblastäre Anämien bei Folsäure- oder Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel nicht.

#### Info

Große Erythrozyten fallen auf: Verdacht auf hyperchrome makrozytäre Anämie; im Knochenmark meist „megaloblastär“.



### Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel

Bei der „genuinen“ perniziösen Anämie liegt eine atrophische Gastritis (diagnostizierbar in der Biopsie der Magenschleimhaut) vor; meist sind im Serum Antikörper gegen Belegzellen und Intrinsic Factor (IF) nachweisbar. Häufiger sind aber andere Ursachen für Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel (z. B. Medikamente, chronische entzündliche Darmerkrankung, Mangelernährung).

### Folsäuremangel

Unter den Ursachen des Folsäuremangels spielt der chronische Alkoholismus (mit diätetischem Folsäuremangel, gestörter Folsäure-Absorption und gesteigertem Erythrozytenumsatz) eine Rolle. Jedoch entwickeln auch viele Alkoholiker mit normalen Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäurespiegeln schwere hyperchrome Anämien mit spezieller Knochenmarkmorphologie, die offenbar einem eigenen Pathomechanismus gehorchen (u. a. Pyridoxinmangel).

### 4.4.2 Morphologie des Knochenmarks bei megaloblastärer Anämie

Das Knochenmark ist bei megaloblastärer Anämie (► Abb. 4.10) auffallend zell-dicht. Große bis mittelgroße rundkernige Blasten bestimmen das Bild der Erythropoese. Sie liegen in variabler Größe vor; ihr Chromatin ist entweder sehr locker „grobretikulär“; deutliche Nukleolen prägen sich aus; das Zytoplasma ist meist tief basophil mit perinukleärer Aufhellung. Diese Formen lassen sich als reifungsgestörte Proerythroblasten und Makroblasten interpretieren. Da die Übergänge zwischen den unreiferen und reiferen megaloblastären gestörten Zellen fließend sind, fasst man alle Formen als „Megaloblasten“ zusammen.

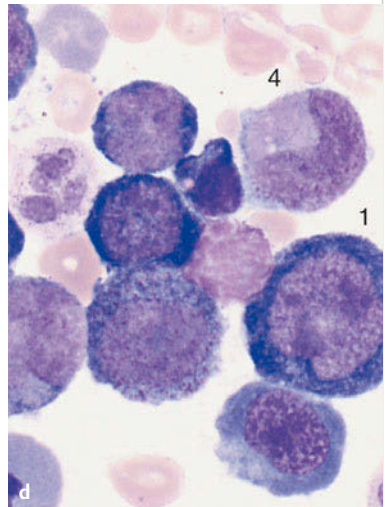
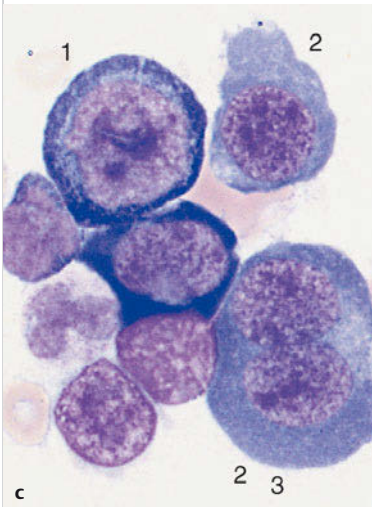
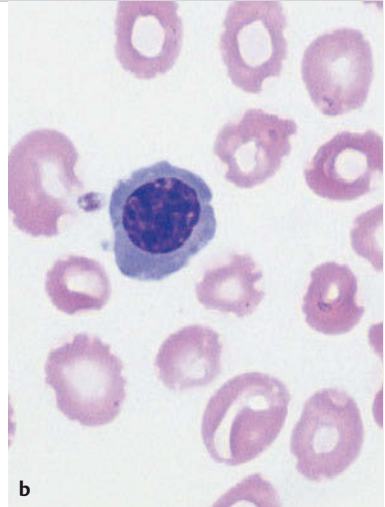
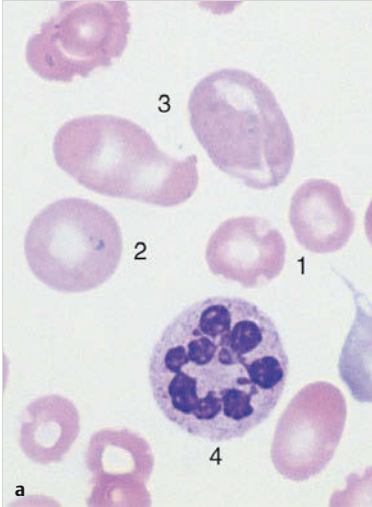
Die Granulopoese ist von den Myelozyten an auffällig und entwickelt charakteristische lockerkernige Riesenformen, die man der Myelozyten- bis Stab-

#### Abb. 4.10 Hyperchrome Anämie.

- a Starke Anisozytose; neben normal großen Erythrozyten (1) Makrozyten (2), große ovaloide Megalozyten (3). Übersegmentierter Granulozyt (4).
- b Bei hyperchromer Anämie können rote Vorstufen ins Blut gelangen. Hier ein polychromatischer Erythroblast.
- c Knochenmark bei megaloblastärer Anämie: geringe (1) oder starke Kernauflockerungen (2), z. T. mit Doppelkernigkeit (3).
- d Knochenmark bei megaloblastärer Anämie: geringe Kernauflockerungen (1). Häufiges Auftreten von Riesenformen bei stabkernigen Granulozyten und Metamyelozyten (4).



kernigenstufe zuzuordnen versucht; dennoch handelt es sich meist um reifungsgestörte Myelozyten. Segmentkernige sind, wie im Blut, oft übersegmentiert. Blasten sind (im Gegensatz zum auch makrozytären MDS) aber nicht vermehrt. Auch Megakaryozyten weisen eine Übersegmentierung ihrer Kerne mit



Sprossungen, bisweilen auch Einzelkerne auf. In der Eisenfärbung sind eisenhaltige Retikulumzellen und Sideroblasten vermehrt; vereinzelt können sich Ringsideroblasten ausbilden. Die Erythropoese zeigt bisweilen schwere Dysplasien, die augenfälliger als bei einem MDS sein können. Sämtliche genannten Veränderungen verschwinden nach Vitamin-B<sub>12</sub>-Gabe in der Erythropoese schon nach 3 Tagen, in der Granulopoese nach einer Woche. Man findet also bei einer unbehandelten Perniciososa am ehesten noch die Riesenstäbe der Granulopoese im Knochenmark an.

### 4.4.3 Differenzialdiagnosen

Folgende Ursachen müssen differenzialdiagnostisch besonders hervorgehoben werden: toxische Alkoholschädigung (hierbei häufig vakuolisierte Proerythroblasten), hämolytische Anämien (Retikulozytenzahl erhöht), myelodysplastische Syndrome (MDS, ► Abb. 3.17, ► Abb. 4.11).

#### Info

Bei der Differenzialdiagnose hyperchromer Anämien bei älteren Patienten v. a. an das myelodysplastische Syndrom (MDS) denken!

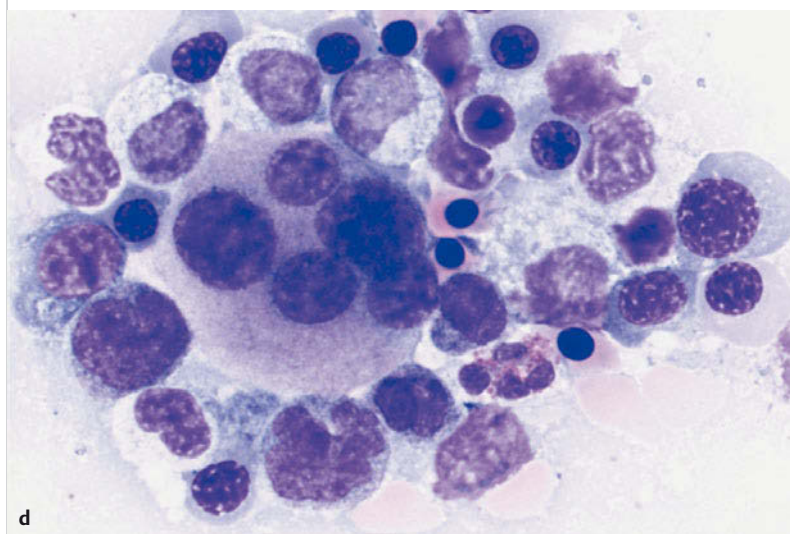
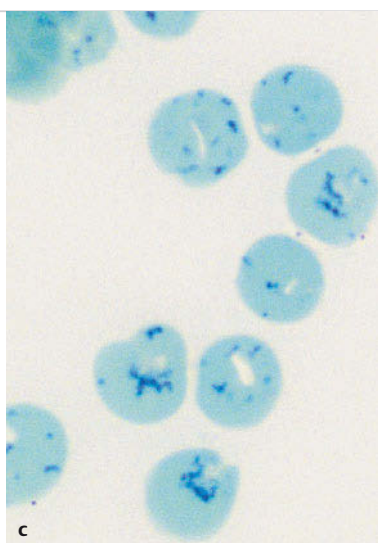
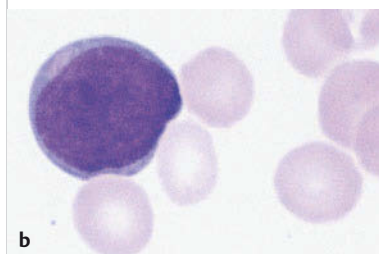
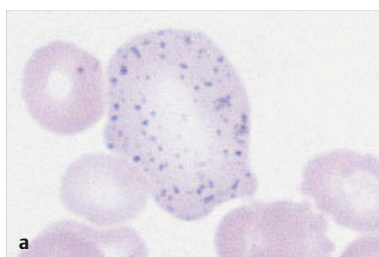
## 4.5 Erythrozyteneinschlüsse

### 4.5.1 Basophile Tüpfelung

In der Regel sind die Erythrozyten in der panoptischen Färbung recht regelmäßig hämoglobiniert und zeigen nur in der Supravitalblaufärbung (► Abb. 4.11) die Reste ihrer Ribosomen als Substantia granulofilamentosa in den Retikulozyten. Unter besonderen Bedingungen fallen beim Präparationsvorgang der Erythrozyten Ribosomen aus, die als basophile Tüpfelung auch mit

**Abb. 4.11 Myelodysplastisches Syndrom (MDS) als Differenzialdiagnose der hyperchromen Anämie.**

- a** Starke basophile Tüpfelung in einem Makrozyten (bei MDS).
- b** Myeloblast mit hyperchromen Erythrozyten als Beispiel für myelodysplastisches Blutbild als Differenzialdiagnose der hyperchromen Anämien.
- c** Ein hoher Anteil von Retikulozyten spricht gegen eine megaloblastäre Anämie und für Hämolyse (hier bei Pyruvatkinasedefekt).
- d** Knochenmark bei MDS Typ EB; klinisch hyperchrome Anämie.



Giemsa-Lösung sichtbar werden (► Abb. 4.12). Bei Feten und Säuglingen ist dies ein normales Phänomen; im Erwachsenenalter ist ihm bei geringer Ausprägung nur eine unspezifische Aussagekraft, vergleichbar der einer Anisozytose im Sinne unspezifischer reaktiver Prozesse, zuzuweisen. Erst ein großer Anteil an basophil getüpfelten Erythrozyten bei gleichzeitiger Anämie lässt an ihr spezielles Vorkommen bei Thalassämie, Bleiintoxikation, MDS und sideroblastischen Anämien denken.

### 4.5.2 Howell-Jolly-Körper

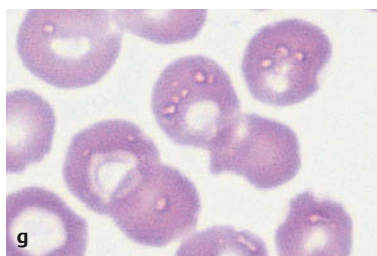
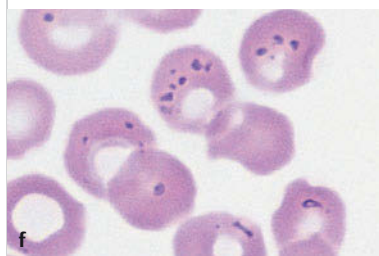
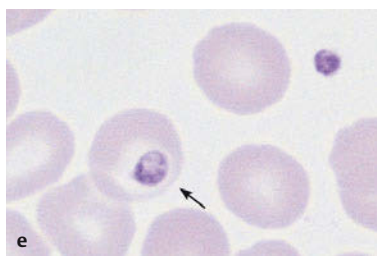
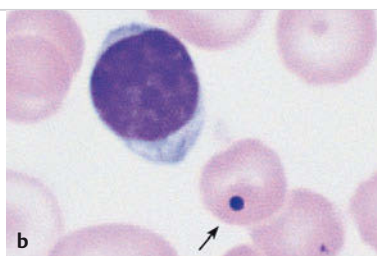
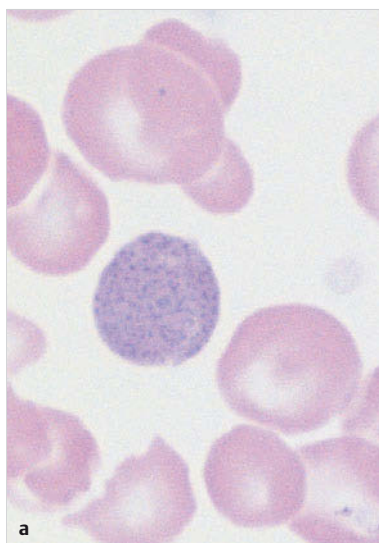
Durch Abspaltung eines Chromosoms aus der Teilungsspindel können kleine, dichte Kugeln von 1 µm Durchmesser im Erythroblasten entstehen, die nicht mit dem Kern zusammen ausgestoßen werden, sondern exzentrisch im Erythrozyten als Howell-Jolly-Körper liegen bleiben (► Abb. 4.12b, ► Abb. 4.12c). In der Regel werden solche Zellen rasch von der Milz sequestriert. Konstant bei Zustand nach Milzexstirpation, selten auch bei Hämolysen und megaloblastären Anämien, können sie jedoch in einer Größenordnung über 1 % in Erythrozyten beobachtet werden. Die Howell-Jolly-Körperchen sind in der normalen panoptischen Färbung sichtbar.

### 4.5.3 Heinz-Innenkörper

Supravitalblaufärbungen (wie bei der Retikulozytenzählung, Kap. 1.2.3) können einzelne globuläre, der Zellmembran anliegende Niederschläge sichtbar machen, die als Heinz-Innenkörper bezeichnet werden. Sie stellen ein seltenes Phänomen dar, das auf instabile Hämoglobine seltener familiärer Hämolysen oder schwere toxische Hämolysen hinweisen kann.

#### Abb. 4.12 Erythrozyteneinschlüsse.

- a Polychromatischer Erythrozyt mit feiner und dichter basophiler Tüpfelung.
- b Erythrozyt mit Jolly-Körperchen (Pfeil) neben Lymphozyt (nach Splenektomie).
- c Erythrozyt mit 2 Jolly-Körperchen (Pfeil) neben orthochromatischem Erythroblasten mit basophiler Tüpfelung (Thalassämie, in diesem Fall mit funktioneller Asplenie).
- d Erythrozyt mit zartem Cabot-Ring (Pfeil; hier bei primärer Myelofibrose).
- e Auf Erythrozyten gelagerte Thrombozyten (Pfeil).
- f Fixations- und Färbeartefakte.
- g Fixations- und Färbeartefakte.



### 4.5.4 Cabot-Ring

Eine ellipsenförmige, eosinophil-violette, zarte Ringstruktur in Erythrozyten wird als Cabot-Ring bezeichnet (► Abb. 4.12d). Er entsteht nicht, wie seine Form nahelegt, aus Resten der Kernmembran, sondern wohl aus Fasern der mitotischen Teilungsspindel. Das Vorkommen solcher Ringe ermöglicht keine spezifischen Aussagen, da es bei allen schweren Anämien gelegentlich zu derartigen Ringbildungen kommen kann. Lässt sich jedoch keine Erklärungsmöglichkeit für eine schwere Anämie finden, passt dieses Zeichen zum Verdacht einer beginnenden idiopathischen Störung der Erythropoese (wie z. B. aplastische Anämie oder beginnende akute Leukämie).





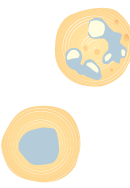

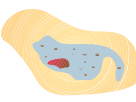


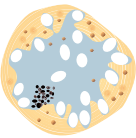

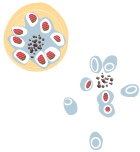
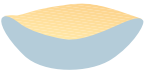
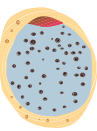






#### Info

Feine Einschlüsse sind meist Zeichen unspezifischer Störungen oder Artefakte.

### 4.5.5 Diagnose von Malaria aus dem Blutbild

Im Blut können verschiedene Parasiten erscheinen, so z. B. Trypanosomen und Filarien. Hiervon besitzt wohl nur die Diagnosestellung bei Malaria in unseren Breiten praktische Relevanz. Jedoch bietet der Befall der Erythrozyten Verwechslungsmöglichkeiten, weshalb die Kenntnis der Morphologie der Malaria-plasmodien von Bedeutung ist. Bei rezidivierendem Fieberanstieg und grippeartigen Symptomen oder nicht erklärbaren Symptomen nach Rückkehr aus tropischen Gebieten ist an Malaria zu denken. Der Nachweis ist im normalen Blutaussstrich oder angereichert im „dicken Tropfen“ möglich, wobei in der letztgenannten Technik die Erythrozyten hämolysiert sind und die Erreger frei vorliegen. Je nach dem Stadium der Plasmodienreifung kann man morphologisch völlig verschiedene Formen, gelegentlich auch nebeneinander, in den Erythrozyten antreffen. Sie weisen für jeden Erregertyp feine Unterschiede auf, deren Analyse dem Tropenmediziner überlassen bleibt, wenn man grundsätzlich das Vorliegen einer Malaria erkannt hat. Man unterscheidet *Plasmodium vivax* (Erreger der Tertiana), *Plasmodium falciparum* (Erreger der Tropica), und *Plasmodium malariae* (Erreger der Quartana) (► Abb. 4.13). Die meisten Erkrankungen werden durch *Plasmodium vivax* und *P. falciparum* ausgelöst.

**Abb. 4.13 Malariaplasmodien im Blutaussstrich.** (Quelle: Kayser F et al. Medizinische Mikrobiologie. Stuttgart: Thieme; 1993.)

	Plasmodium falciparum	Plasmodium vivax	Plasmodium ovale	Plasmodium malariae
Junger Trophozoit				
Halberwachsener Trophozoit				
Reifer Schizont				
Makrogametozyt reif				
Mikrogametozyt reif				



### Morphologische Leitcharakteristika für alle Malariaformen

Die erste Entwicklungsstufe der Erreger in den Erythrozyten sind kleine ringförmige Gebilde mit einer zentralen Vakuole, die man **Trophozoiten** (oder Siegelringstadium) nennt (► Abb. 4.14). Oft fällt v.a. das punktförmige Zentrum auf, das an einen Jolly-Körper erinnern kann, und erst genauestes Suchen nach dem zarten Ring erbringt die Diagnose. Vereinzelt kommen sogar mehrere Ringformen in einem Erythrozyten vor. Die befallenen Erythrozyten können bei der Malaria tertiana eine rötliche Punktierung – „Schüffner“-Tüpfelung – zeigen.

Dieses Stadium füllt die Vakuolen dann allmählich durch Teilungen aus und entwickelt die **Schizonten** (► Abb. 4.13), die bald die gesamte Erythrozytenfläche mit durchschnittlich 10 – 15 Kernen einnehmen und z.T. braunschwarzes Pigment einlagern.

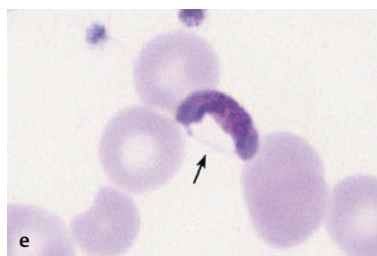
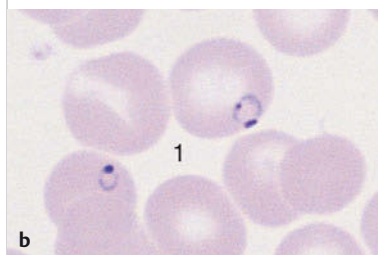
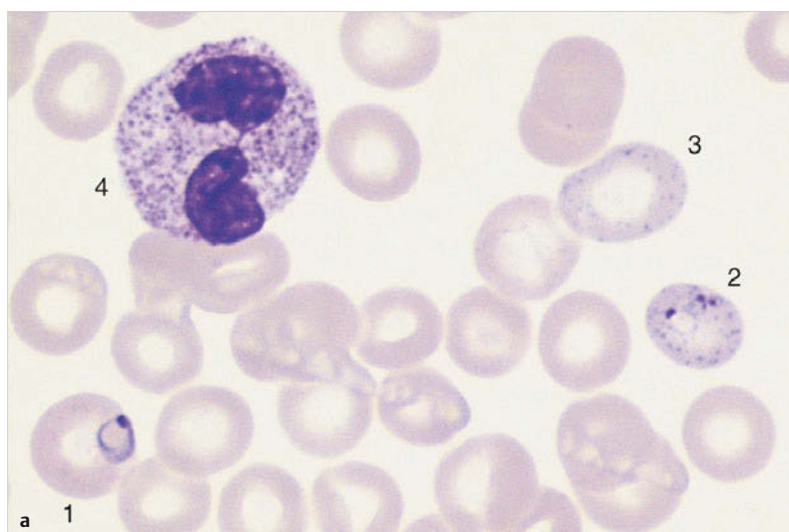
Schizonten zerfallen schließlich unter Rupturierung der Erythrozyten und Fieberanstieg, und die einzelnen Teile (**Merozoiten**) dringen erneut in Erythrozyten ein.

Parallel zur agamen Vermehrung entwickeln sich aus Merozoiten **Gametozyten**, die immer einkernig bleiben und den ganzen Erythrozyten mit ihrem getüpfelten Zellleib ausfüllen können; die großen dunkelblauen Formen (Makrogametozyten) entsprechen weiblichen Zellen (► Abb. 4.14), die kleineren, hellblauen Formen (Mikrogametozyten) den männlichen Zellen. Ihre Weiterentwicklung erfolgt im Magen der sich infizierenden Anophelesmücke. Die Darstellung erfolgt hier am Beispiel der erythrozytären Phasen von *P. vivax*, da die Malaria tertiana die morphologischen Grundzüge einer Plasmodieninfektion am deutlichsten zeigt.

**Abb. 4.14 Blutbild bei Malaria.** Systematik der Malariaeinschlüsse ► Abb. 4.13.

- a Trophozoiten bei *Plasmodium falciparum* (Malaria tropica). Einfache Siegelringform (1), Doppelbefall in basophil getüpfeltem Erythrozyten (2). Basophil getüpfelter Erythrozyt ohne Plasmodium (3) und toxisch granulierter, segmentkerniger neutrophiler Granulozyt (4).
- b *Plasmodium falciparum*: Einfachbefall durch zarte Trophozoiten (1).
- c *Plasmodium falciparum*: Mehrfachbefall durch zarte Trophozoiten (2).
- d Im Gametozytenstadium der Malaria tropica scheinen die Erreger extraerythrozytär zu liegen.
- e Im Gametozytenstadium der Malaria tropica scheinen die Erreger extraerythrozytär zu liegen (► Abb. 4.14d), der Pfeil zeigt jedoch Reste der Erythrozytenmembran.





### Merke

M!

#### Malariaformen:

- Bei der **Malaria tropica** (Erreger *P. falciparum*) beträgt die Inkubationszeit 7 – 15 Tage (= exoerythrozytäre Phase). Die erythrozytäre Phase dauert 48 h, periodisches Fieber ist aber selten. Der Verlauf ist potenziell tödlich, und Therapieresistenzen stellen ein Problem dar. Jedoch treten i. d. R. nach Ausheilung keine Rezidive auf.
- Die **Malaria tertiana** (Erreger *P. vivax* und *P. ovale*) ist durch eine Inkubationszeit von 12 – 18 Tagen charakterisiert; die erythrozytäre Phase beträgt 48 h. Diese Verlaufsform ist eher benigne, Rezidive sind aber möglich (*P. vivax*: bis 2 Jahre, *P. ovale*: bis 5 Jahre).
- Bei der **Malaria quartana** (Erreger *P. malariae*) beträgt die Inkubationszeit 18 – 40 Tage; die erythrozytäre Phase dauert 72 h. Die Verläufe sind benigne, jedoch sind Rezidive auch noch mehrere Jahrzehnte nach der Erstmanifestation möglich.

### Info

Bei auffallenden Erythrozyteneinschlüssen an Malaria denken!

## 4.6 Sekundäre Erythrozytosen (Polyglobulie)

Eine Vermehrung von Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokritwerten über den Normbereich mit Ursachen außerhalb der Hämatopoese (also die Mehrzahl) bezeichnet man als sekundäre Erythrozytose oder Polyglobulien (► Tab. 4.4). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Streuung der „Normalwerte“ breit ist und speziell für Männer die Normalwertverteilung bis zu 55 % Hkt reichen kann.

Tab. 4.4 Sekundäre Erythrozytosen oder Polyglobulien.

Ursachen	Folgen
verminderte O <sub>2</sub> -Transportkapazität verminderte Blut-O <sub>2</sub> -Sättigung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboxyhämoglobinbildung bei chronischen Rauchern</li> <li>• Höhenhypoxie, COPD</li> <li>• Herzfehler (Rechts-links-Shunt)</li> <li>• Hypoventilationen (z. B. bei Adipositas)</li> </ul>
verminderte O <sub>2</sub> -Freisetzung renale Hypoxien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kongenitaler DPG-Mangel</li> <li>• Hydronephrosen, Nierenzysten</li> <li>• Nierenarterienstenosen</li> </ul>
autonome Erythropoetinproduktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierenkarzinom</li> <li>• Adenom</li> </ul>

## 4.7 Störungen der Thrombozyten

### Merke

M!

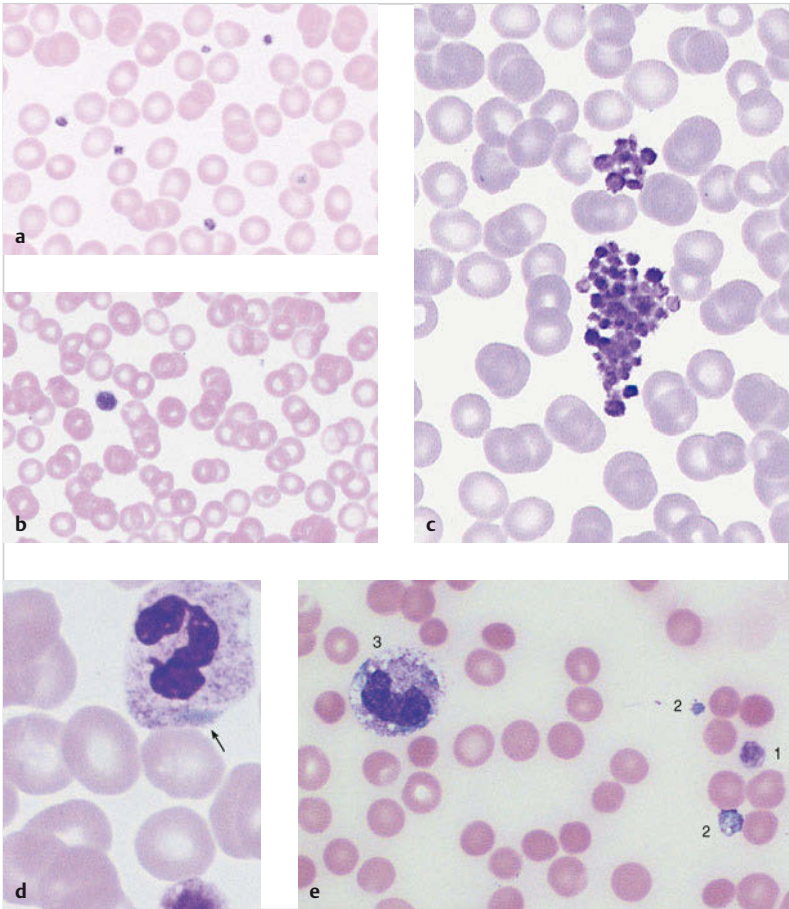
EDTA in Blutabnahmeröhrchen kann zu Thrombozyten-Aggregationen führen (= Pseudothrombozytopenie). Eine parallele Kontrolle von EDTA-Blut und Zitrat-Blut ist erforderlich; außerdem die genaue Musterung eines Blutausstrichs, speziell in der Fahne.

Im Falle von spontanen, kleinfleckigen Petechien der Haut und Schleimhäute, welche bei Verletzungen zu mittelgroßen subkutanen „Ekchymosen“ zerfließen, ist eine Störung der Thrombozyten, des Gerinnungs- oder des Gefäßsystems, zu vermuten.

### 4.7.1 Thrombozytopenie

#### Thrombozytopenien durch vermehrten Verbrauch (Umsatzsteigerung)

Bei diesem Pathomechanismus fallen unter den wenigen Thrombozyten des Blutausstrichs gehäuft größere, d. h. jüngere Formen auf (► Abb. 4.15). Das Knochenmark weist bei diesen Thrombozytopenien eine gesteigerte (oder wenigstens normale) Megakaryozytenzahl auf. Dabei kann auch hier eine Vermehrung jüngerer Formen mit 1 oder 2 Kernen auffallen (► Abb. 4.16).



### Immuntrombozytopenie (ITP, Morbus Werlhof)

Die Ursache der Immuntrombozytopenie sind Autoantikörper gegen Thrombozyten, welche dazu führen, dass diese von Makrophagen und dendritischen Zellen beispielsweise in der Milz abgebaut werden. Ferner besteht ein relativer Thrombopoetinmangel. Oftmals lassen sich auslösende Faktoren finden, sodass der Begriff „idiopathisch“ in diesem Zusammenhang nicht mehr gebraucht werden sollte. ITP steht nunmehr für „Immuntrombozytopenie“.

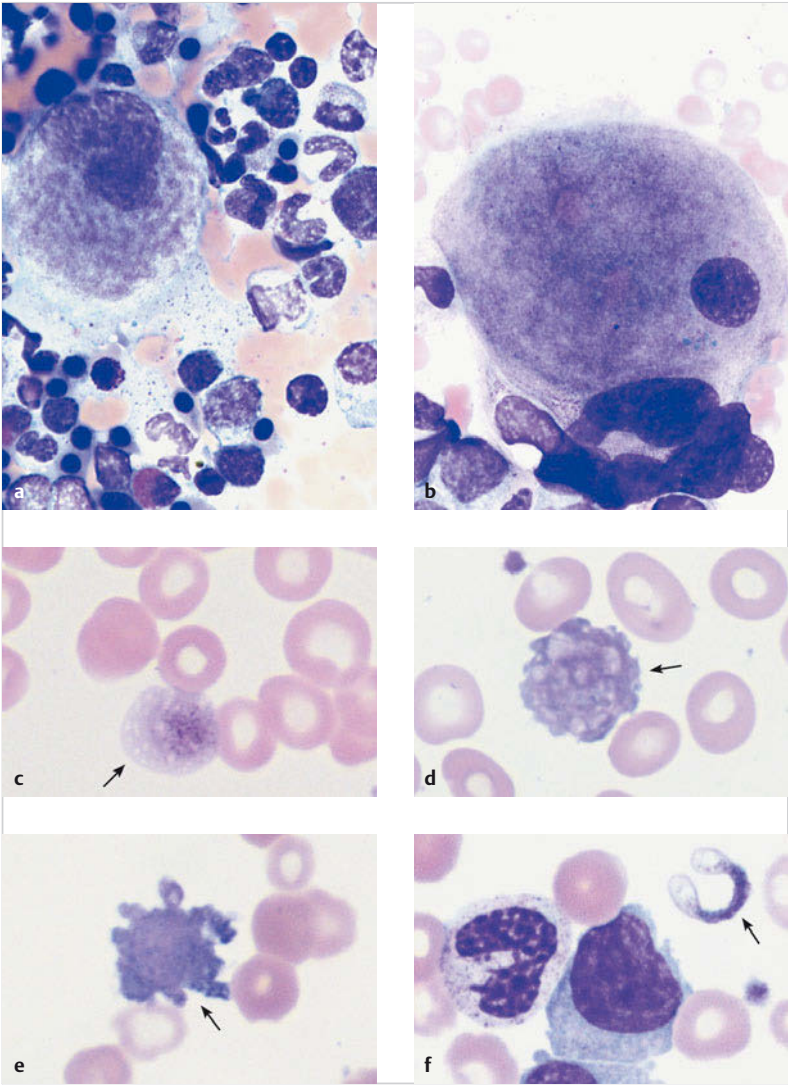
### Abb. 4.15 Formen der Thrombozytopenie.

- a Blutbild mit normaler Dichte und Größe der Thrombozyten.
- b Blutaussstrich mit deutlich verminderter Thrombozytendichte und Steigerung der Größe, typisch wie hier bei Immunthrombozytopenie (ITP).
- c Blutaussstrich bei Pseudothrombozytopenie. Die Thrombozyten sind nicht frei und diffus verteilt, sondern lagern in Agglutinaten. Dadurch bei Automatenzählung Thrombozytopenie.
- d Riesenthrombozyt (so groß wie ein Erythrozyt) bei Thrombozytopenie. Döhle-artige bläuliche Einlagerung (Pfeil) in dem normal granulierten segmentkernigen neutrophilen Granulozyten: May-Hegglin-Anomalie.
- e Großer Thrombozyt (1) bei Thrombozytopenie. Thrombozytenartige Abspaltungen von zerstörten Granulozyten (Zytoplasmafragmente, 2), welche die gleiche Struktur und Anfärbbarkeit des Zytoplasmas wie stabkernige Granulozyten (3) haben. Klinisch Zustand bei Sepsis mit Verbrauchskoagulopathie. Zytoplasmafragmente werden bei der Automatenzählung bei den Thrombozyten mit erfasst.

- **akute ITP:** v. a. bei Kindern < 10 Jahren. Auch ohne Therapie bildet sich die Thrombozytopenie binnen weniger Wochen komplett zurück.
- **chronische ITP:** Bei Erwachsenen ist die ITP oft chronisch mit mehrjährigen Verläufen.
- **primäre ITP:** Bei einer primären ITP ist keine auslösende Ursache erkennbar.
- **sekundäre ITP:** Eine Vielzahl von Auslösefaktoren kommt hier prinzipiell infrage, z. B. als Reaktion auf Medikamente, Autoimmunerkrankungen (Lupus erythematodes, andere Vaskulitiden), ein Antiphospholipid-Syndrom oder Infektionen (z. B. Hepatitis B oder C, andere Virusinfekte, Tuberkulose). Auch bei Lymphomen können Immunthrombozytopenien auftreten, vorzugsweise bei der B-CLL. Die Kombination einer ITP und einer autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA) wird als Evans-Syndrom bezeichnet.
- **medikamentös induzierte ITP:** Komplexe aus Antikörpern gegen ein Medikament und dem jeweiligen Auslöser schlagen sich an Thrombozyten nieder und führen zu deren raschem Abbau in Makrophagen. Häufige Auslöser sind nicht steroidale Antiphlogistika (NSAID) wie Acetylsalicylsäure oder Antibiotika (z. B. Ampicillin oder Trimethoprim). Aber auch Antikonvulsiva (Carbamazepin, Valproat), Digitalispräparate, Sulfonylharnstoffe, Tuberkulostatika und andere Substanzklassen können eine Immunthrombozytopenie induzieren.

### Info

Vermehrungen, Verminderungen und Anomalien der Thrombozyten sind im Ausstrich erkennbar.



**Abb. 4.16 Morphologie von Thrombozyten und Megakaryozyten.**

- a** Knochenmark bei Thrombozytopenie durch Umsatzsteigerung (z. B. Immunthrombozytopenie, ITP). Einkerniger „jugendlicher“ Megakaryozyt mit deutlicher Thrombozytenproduktion (unruhig wolkige Zytoplasmastruktur).
- b** Bei Thrombozytopenie auf dem Boden eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) finden sich im Knochenmark verschiedene Megakaryozytenanomalien: hier zu kleiner Kern bei zu weitem Zytoplasma.
- c** Bei MDS können qualitativ bizarre Formanomalien einzelner Thrombozyten (Pfeil) vorkommen.
- d** Bei MDS können qualitativ bizarre Formanomalien einzelner Thrombozyten (Pfeil) vorkommen.
- e** Bei akuten myeloischen Leukämien (AML) können qualitativ bizarre Formanomalien einzelner Thrombozyten (Pfeil) vorkommen.
- f** Bei akuten myeloischen Leukämien (AML) können qualitativ bizarre Formanomalien einzelner Thrombozyten (Pfeil) vorkommen.

## Andere immunologisch vermittelte Thrombozytopenien

### Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT)

Leitsymptome sind ein Abfall der Thrombozytenwerte  $< 50\%$  des Ausgangswerts oder das Auftreten neuer thromboembolischer Komplikationen meist zwischen dem 5. und 14. Tag nach Beginn einer Heparintherapie. Bei unfractioniertem Heparin ist das Risiko wesentlich höher als bei niedermolekularem Heparin. Die Diagnose wird über den Nachweis von HIT-Antikörpern erbracht.

### Neonatale Alloimmunthrombozytopenie

Diese wird beim Kind durch eine Immunisierung der Mutter gegen Antigene der Thrombozyten des Kindes ausgelöst, welche auf den Thrombozyten der Mutter nicht vorhanden sind. Nach diaplazentarem Transfer der Antikörper kommt es zur Thrombozytopenie beim Kind. Bei Schwangeren mit ITP sollte vor der Geburt der Thrombozytenwert z. B. mit Cortison und i. v. Immunglobulinen angehoben werden. Unter der Geburt muss das Blutbild des Neugeborenen rasch analysiert werden.

### Posttransfusionelle Purpura

Auslöser ist eine Transfusion zellulärer Blutbestandteile wenige Tage bis 2 Wochen vor der Manifestation der Thrombozytopenie. Die Transfusion triggert eine Immunantwort bei Patienten, die sich beispielsweise in einer Schwangerschaft in der Vergangenheit gegen Plättchenantigene immunisiert haben. Meist sind Frauen betroffen, und es lassen sich antithrombozytäre Alloantikörper nachweisen.

### Schwangerschaftsassozierte Thrombozytopenie

6 – 8 % aller schwangeren Frauen entwickeln im letzten Trimenon eine leichte Thrombozytopenie ohne klinische Relevanz (meist  $> 70 \text{ G/l}$ ). Die Ursache ist unbekannt.

### Thrombozytopenie bei Mikroangiopathie

Hierzu zählen die thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) und die Verbrauchskoagulopathie.

### Thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP)

Die TTP stellt ein pathogenetisch heterogenes Krankheitsbild auf der Basis einer thrombotischen Mikroangiopathie dar (Synonym: „Moschkowitz-Syndrom“). Die meisten Patienten sind 30 – 50 Jahre alt. Verwandt ist das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) meist im Kindesalter. Oft lässt sich ein Zusammenhang mit Infekten (HUS: enterohämorrhagische *E. coli*), Medikamenten (z. B. Zytostatika, Ciclosporin, Ticlopidin), mit Kollagenosen, malignen Tumoren oder auch in der Peripartalphase ableiten. In vielen Fällen bleibt die Genese aber auch unklar. Als Ursache wird eine primäre Endothelzellläsion angenommen, welche über die Entstehung von langen Multimeren des Von-Willebrand-Faktors die Aggregation von Thrombozyten in Arteriolen und Kapillaren bewirkt. Aufgrund einer Verminderung von Metalloproteinase (ADAMTS13) werden die großen Von-Willebrand-Faktor-Multimere ungenügend gespalten. Die Folge ist eine Störung der Mikrozirkulation in den Organen. Durch Schervorgänge kommt es zur Hämolyse von Erythrozyten, dadurch zum Auftreten von Fragmentozyten.

#### Diagnostisch wegweisend ist die Kombination folgender Faktoren:

- Thrombozytopenie, teilweise mit Blutungen
- Hämolyse in Form einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie mit Fragmentozyten (Schistozyten) im Blutaussstrich
- ZNS-Symptomatik, fokale neurologische Symptome
- Fieber, schwere Allgemeinsymptomatik
- HUS: Niereninsuffizienz, Hypertonie
- normale plasmatische Gerinnung (DD zur Verbrauchskoagulopathie)

### Thrombozytopenie bei Hypersplenismus

Unabhängig von dessen Genese.



## Thrombozytopenien durch verminderte Zellproduktion

Das Blut zeigt hierbei wenige, meist kleine und pyknotische („alte“) Thrombozyten; das Knochenmark enthält sehr wenige, qualitativ allerdings meist unauffällige Megakaryozyten.

### Ursachen

#### Exogene Noxen

Bei Alkoholabusus ist eine Überlappung des toxischen Knochenmarkschadens mit Umsatzsteigerung und Folsäuremangel möglich. Zytostatika führen je nach Dosis obligat zu einer Verminderung der Megakaryozyten. Größere therapeutische Strahlenfelder im Bereich des blutbildenden Marks haben die gleichen, häufig über viele Monate anhaltenden Folgen.

#### Virusinfekte

Masern, Mononukleose (EBV), CMV, Röteln und Influenza können (meist bei Kindern) wechselnde Thrombozytopenien auslösen. Hierbei betrifft das Virus direkt Megakaryozyten. Allerdings kann es auch zu antithrombozytären Antikörpern bei solchen Infekten kommen, sodass der Pathomechanismus auf der von Werlhof bei Kindern beschriebenen parainfektösen Thrombozytopenie in einer Bildungsstörung und/oder Abbausteigerung der Thrombozyten beruhen kann.

### Maligne und aplastische Erkrankungen im Knochenmark

Hier sind sämtliche hämatologischen Neoplasien mit Knochenmarkbefall (z. B. akute Leukämien, MDS, Lymphome, Plasmazellmyelom) zu nennen. Auch aplastische Anämien oder eine Knochenmarkinfiltration durch die metastatischen Elemente solider Tumoren führen zu einer Thrombozytopenie.

### Vitaminmangel

Folsäure- und Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel verschiedener Ursachen (Kap. 4.4.1) betreffen auch die rasch proliferierenden Megakaryozyten. Hier resultiert oft noch vor Anämie und Leukozytopenie eine Thrombozytopenie im peripheren Blut, während man im Knochenmark reichlich reifungsgestörte Megakaryozyten antrifft.

### Konstitutionelle Erkrankungen

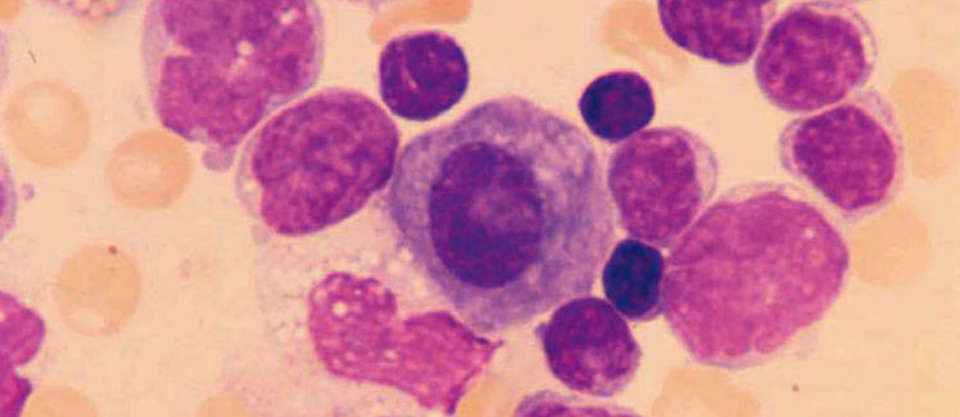
- Eine **amegakaryozytäre Thrombozytopenie** ohne eine der obigen Ursachen ist extrem selten (bei Kindern angeboren mit Radiusaplasie).
- Das **Wiskott-Aldrich-Syndrom** (Thrombozytopenie, Immundefekt, Ekzeme; geschlechtsgebunden-rezessiv bei Knaben) weist eine Thrombozytopenie bei ineffektiver Megakaryopoese auf.
- Die **May-Hegglin-Anomalie** als ein Beispiel der *MYH9*-assoziierten Erkrankungen zeigt eine Thrombozytopenie mit Riesenthrombozyten und Döhle-Körper-ähnlichen Granulozyteneinschlüssen meist der Segmentkernigen (dominanter Erbgang).

#### Info

Formvarianten der Thrombozyten und Megakaryozytenmorphologie des Knochenmarks sind diagnostische Hilfen bei Thrombozytopenien.

### 4.7.2 Reaktive Thrombozytosen

Thrombozytosen im Sinne einer konstanten Erhöhung über einen Grenzbereich von 300 – 450 G/l hinaus können reaktiv bzw. begleitend bei verschiedenen Tumoren (speziell Bronchialkarzinom), chronischen Entzündungen (speziell Colitis ulcerosa und PCP), bei Blutungen und Eisenmangel auftreten, ohne dass der Pathomechanismus im Einzelnen klar wäre.



## Kapitel 5

### Zytologie von Körperhöhlen- ergüssen, Liquor und Lymphknoten

5.1	Einführung	232
5.2	Zytologie der Körperhöhlen- ergüsse: Pleura- erguss, Aszites, Perikarderguss	236
5.3	Liquorzytologie	246
5.4	Lymphknoten- zytologie	248
5.5	Molekularpatho- logische Unter- suchungen an zytologischen Präparaten	259

## 5 Zytologie von Körperhöhlenergüssen, Liquor und Lymphknoten

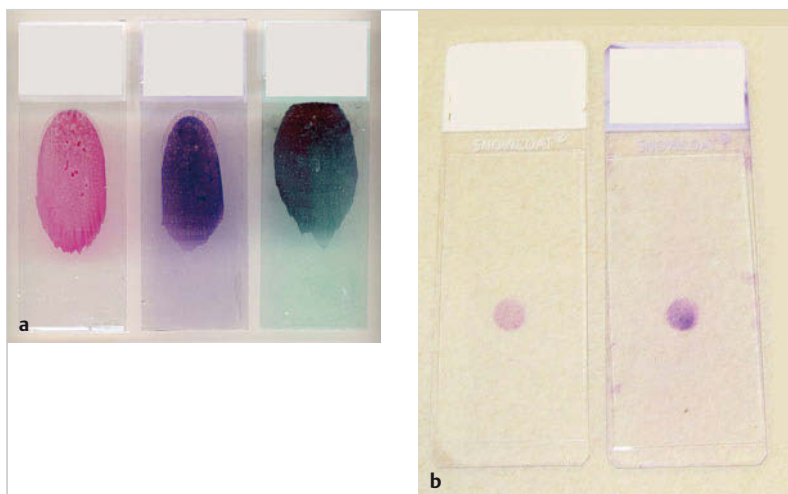
### 5.1 Einführung

Die zytologische Untersuchung von Ergussflüssigkeit, Liquor oder Lymphknoten ermöglicht eine rasche diagnostische Weichenstellung zur Planung des weiteren Vorgehens. So kann z. B. ein Pleuraempyem zuverlässig erkannt und von einem malignen Pleuraerguss unterschieden werden. Die eitrige Meningitis oder eine Meningeosis carcinomatosa werden zuverlässig in der Liquorzytologie nachgewiesen. Bei oberer Einflusstauung mit vergrößerten Halslymphknoten ist an Feinnadelpunktionsausstrichen innerhalb kurzer Zeit die Abgrenzung zwischen einem Lymphom und einem Karzinom möglich; ein kleinzelliges Karzinom kann meistens sicher erkannt werden. In den letzten Jahren haben endoskopisch aus Mediastinum oder Retroperitoneum gewonnene Punktate zunehmend Bedeutung gewonnen – oft gezielt punktiert unter endosonografischer Steuerung. In vielen Lungenzentren hat z. B. die EBUS-TBNA („endobronchial ultraschallgesteuerte transbronchiale Nadelaspiration“) hilärer und mediastinaler Lymphknoten im Staging die Mediastinoskopie weitgehend ersetzt. Eine definitive Diagnose ist bei vielen Erkrankungen durchaus zytologisch möglich, wenn gut erhaltenes Material in ausreichender Menge gewonnen und optimal aufgearbeitet wird.

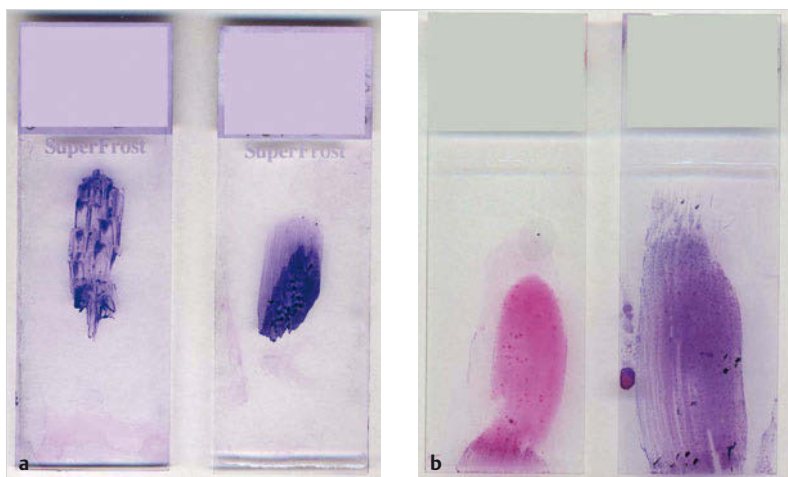
#### 5.1.1 Materialgewinnung und -aufarbeitung (Feinnadel-)Punktion

Technisch ist die Materialgewinnung unproblematisch. Pleuraerguss, Perikarderguss oder Aszites werden häufig aus therapeutischer Indikation ohnehin zur Entlastung punktiert. Das gewonnene Material kann im Routinelabor aufgearbeitet und gefärbt werden. Als Anreicherungsverfahren sind Sedimentausstriche oder Zytozentrifugenpräparate üblich (► Abb. 5.1). Die Liquorpunktion gehört zur internistischen Routinediagnostik. Liquor wird in der Zytozentrifuge verarbeitet (► Abb. 5.1b).

**Feinnadelpunktionen** von tastbaren Schwellungen können ohne besonderen Aufwand in der Praxis, in der Ambulanz oder am Krankenbett mit üblichen Einmalspritzen (10 ml-Spritzen) und Einmalkanülen (je nach Lokalisation 20 G-bis 25 G-Kanülen) durchgeführt werden. Die Haut wird desinfiziert; eine Lokalanästhesie ist im Allgemeinen nicht erforderlich. Hilfsmittel wie der Cameco-Handgriff oder das Binder-Ventil können die Handhabung erleichtern, sind aber nicht unbedingt erforderlich. Das gewonnene Material wird auf Objektträger ausgespritzt und dann ausgestrichen (► Abb. 5.2).



**Abb. 5.1 Anreicherungsverfahren.** Sedimentausstriche und Zytocentrifugenpräparate.  
**a** Sedimentausstriche von Ergussflüssigkeit (v.l.n.r. HE, MGG, Papanicolaou).  
**b** Zytospinpräparate von Ergussflüssigkeit oder von Liquor (HE, MGG).



**Abb. 5.2 Punktionsmaterial Lymphknoten.**  
**a** Punktionsausstriche peripherer Lymphknoten (MGG).  
**b** TBNA-Ausstriche eines mediastinalen Lymphknotens (HE, MGG).

## 5.1.2 Färbeverfahren

Als Standardfärbung ist für zytologische Präparate die in jedem hämatologischen Labor benutzte **May-Grünwald-Giemsa-Färbung** (MGG-Färbung, **Papenheim-Färbung**) geeignet. Weitere Standardfärbungen sind die in der Pathologie übliche **Hämatoxylin-Eosin-Färbung** (HE-Färbung) und die **Papanicolaou-Färbung** (► Abb. 5.3). Falls eine Papanicolaou-Färbung angefertigt werden soll, muss der Objektträger unmittelbar nach dem Ausstreichen in einer mit 95 % Alkohol gefüllten Küvette fixiert werden. Für die MGG-Färbung sind luftgetrocknete Ausstriche geeignet. Spezialfärbungen wie z. B. die Berliner-Blau-Färbung zur Eisendarstellung, die PAS-Färbung, die Ziehl-Neelsen-Färbung bei Frage nach säurefesten Stäbchen, die Gram-Färbung bei Nachweis von Bakterien oder die Grocott-Färbung bei Frage nach Pilzen können an zytologischen Präparaten problemlos und ohne weitere Modifikation durchgeführt werden.

Da die HE- und die Papanicolaou-Färbung im hämatologischen Labor nicht üblich sind, werden in diesem Kapitel überwiegend Abbildungen von MGG-gefärbten Präparaten gezeigt.

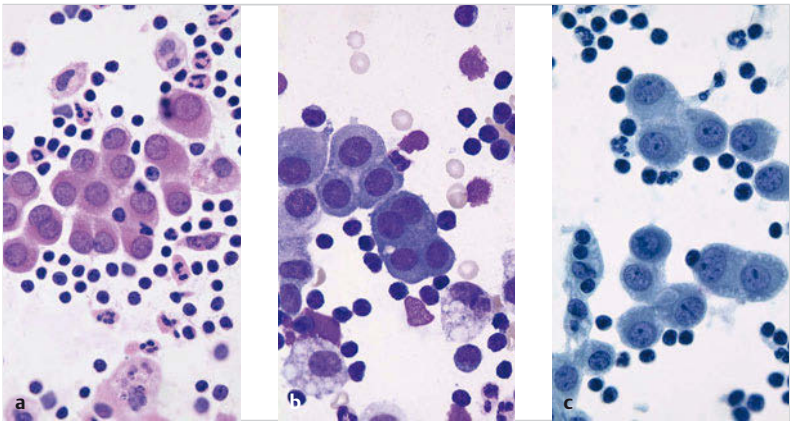


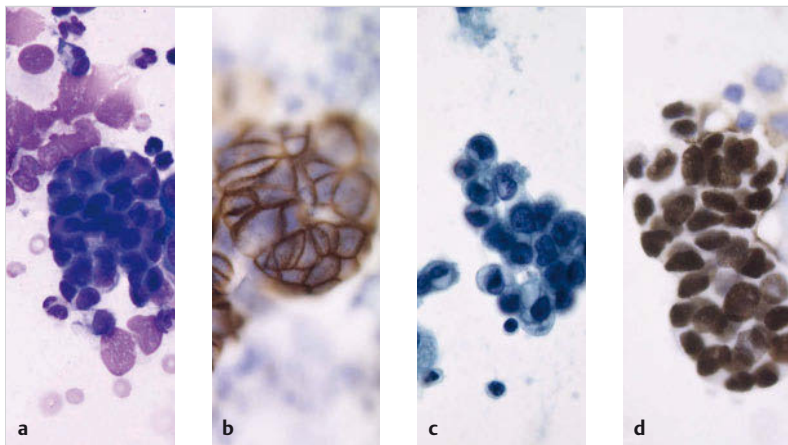
Abb. 5.3 Standardfärbungen in der klinischen Zytologie. Pleura, Sedimentausrich, Obj. 63x. Normale Mesothelien, im Hintergrund Lymphozyten, Granulozyten und Makrophagen.

- a HE-Färbung.
- b MGG-Färbung.
- c Papanicolaou-Färbung.

### 5.1.3 Immunzytochemie

In der Immunzytochemie am Ausstrich oder am Zytozentrifugenpräparat können die gleichen Antikörper eingesetzt werden wie in der Immunhistochemie, die Protokolle müssen aber i. d. R. modifiziert werden. Neben Antikörpern, die bei der Bestimmung der Dignität und der Linienzugehörigkeit helfen (z. B. BerEP4 für epitheliale Herkunft, LCA für Zellen der Hämatopoese), kommen organspezifische Antikörper zum Einsatz (z. B. GATA3 für Mamma- und Urothelkarzinom, PAX8 für Ovar- und Nierenzellkarzinom oder TTF1 für viele Lungen- und Schilddrüsenkarzinome), die bei unbekanntem Primärtumor eine Zuordnung ermöglichen. Außerdem werden Antikörper eingesetzt, die prädiktive Aussagen erlauben (z. B. Östrogenrezeptor beim Mammakarzinomen oder ALK bei pulmonalem Adenokarzinom) (► Abb. 5.4).

Material für die zytologische Untersuchung ist neben der Morphologie auch für die Durchflusszytometrie (insbesondere bei Frage nach Lymphom) oder für molekularpathologische Untersuchungen geeignet (zur Molekularpathologie vgl. Kap. 5.5). Die Beurteilung zytologischer Präparate erfordert wie jede morphologische Methode Erfahrung und Übung, ist aber von hämatologisch Geschulten rasch zu erlernen.



**Abb. 5.4 Immunzytologische Untersuchungen.** Sedimentausrich, Obj. 63×.

- a** Pankreaskarzinom, Aszites (MGG).
- b** Pankreaskarzinom, Aszites (EpCAM mit membranärem Reaktionsmuster).
- c** Pulmonales Adenokarzinom, Pleuraerguss (Papanicolaou).
- d** Pulmonales Adenokarzinom, Pleuraerguss (TTF1 mit nukleärer Expression).

## 5.2 Zytologie der Körperhöhlenergüsse: Pleuraerguss, Aszites, Perikarderguss

### 5.2.1 Benigne Körperhöhlenergüsse

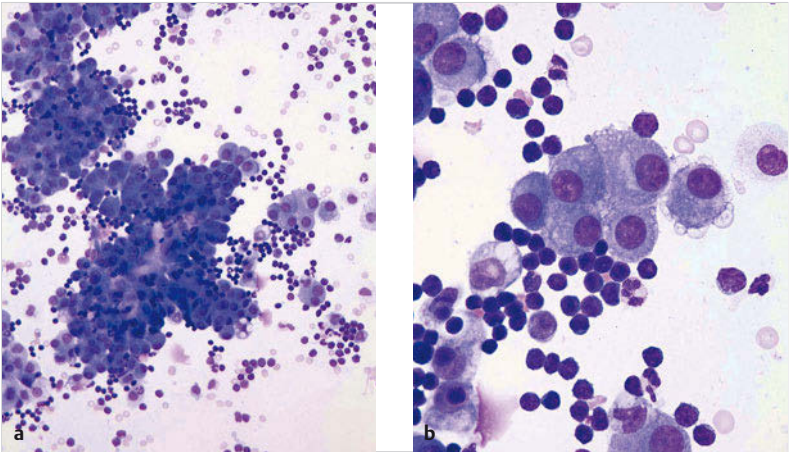
Die beiden Pleurahöhlen, der Herzbeutel und die Bauchhöhle sind von Serosa ausgekleidet. Zum Lumen hin bilden Mesothelien die Deckepithelschicht und schilfern in die Körperhöhle ab. Das parietale Blatt der Serosa ist mit der inneren Wand der Körperhöhle verwachsen. Das viszerale Blatt bedeckt die parenchymatösen Organe. Aus dem Gefäßnetz der Organe wird eiweißarme Flüssigkeit durch die Serosa in das Lumen der Körperhöhle filtriert, von der Serosa wieder reabsorbiert und über Lymphgefäße in den großen Kreislauf geleitet.

Bei erhöhtem hydrostatischem oder erniedrigtem kolloidosmotischem Druck wird vermehrt Flüssigkeit in die Körperhöhle filtriert und es kommt zum Stauungserguss – z. B. bei Herzinsuffizienz – oder zu Ergüssen durch Eiweißmangel – z. B. bei nephrotischem Syndrom. Bei Entzündungsreizen wie Pneumonie, Lungenembolie, Cholezystitis oder Pankreatitis, aber auch in der Umgebung eines Karzinoms nimmt die Gefäßpermeabilität zu, und es wird vermehrt eiweißreiche Flüssigkeit in die Körperhöhle abgegeben. Diese unspezifischen Reiz- oder Stauungsergüsse können granulozyten- oder lymphozytenreich sein, können aber auch eine ausgeprägte mesotheliale Proliferation aufweisen. Meistens ist anhand des Zellbildes keine Aussage zur Ursache des Ergusses möglich.

Mesothelien haben rundlich-ovale, glatt begrenzte Kerne und eine körnige Chromatinstruktur. Häufig sind sie doppel- oder mehrkernig. Das Zytoplasma kann schmal und basophil angefärbt, aber auch weit und hell sein. Abgeschilferte Mesothelien nehmen Flüssigkeit auf und entwickeln Vakuolen; sie können auch phagozytieren. Sie liegen einzeln oder in flächigen oder dreidimensionalen Verbänden (► Abb. 5.5). Die morphologische Varianzbreite benigner Mesothelien ist groß. Doppel- oder mehrkernige Formen, Riesenformen, Kerne mit betonten Nukleolen, Mitosefiguren und Zytoplasmavakuolen oder -ausziehungen kommen häufig vor (► Abb. 5.6).

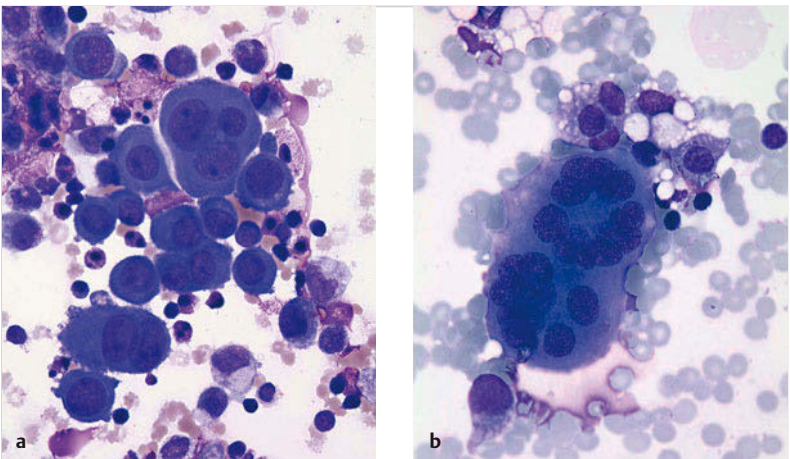
Granulozyten- oder mesothelienreiche Reiz- oder Stauungsergüsse sind sehr häufig; diese Zellbilder sind ganz unspezifisch. Bei bakterieller Infektion kann es zu einer eitrigen Entzündung mit massenhaft untergehenden Neutrophilen kommen: Pleuraempyem, eitrige Peritonitis oder Perikarditis. Bei Perforation oder Fistel sind evtl. auch Speisereste zu finden. Bei lymphozytenreichen Ergüssen können stimulierte lymphatische Zellen ein sehr buntes Bild mit blastären Formen und Plasmazellen bieten und an ein malignes Lymphom erinnern. Im Zweifelsfall ist eine immunologische Untersuchung des Ergusses sinnvoll: Immunzytochemie an Ausstrichen oder Zytocentrifugenpräparaten oder





**Abb. 5.5 Pleuraerguss: benigne Mesothelien (MGG).**

- a** Benigne Mesothelien in flächigen oder dreidimensionalen Verbänden. Kerne rund und glatt begrenzt, Zytoplasma basophil, gut abgrenzbar (Obj. 20 ×).
- b** Benigne Mesothelien in flächigen oder dreidimensionalen Verbänden. Kerne rund und glatt begrenzt, Zytoplasma basophil, gut abgrenzbar (Obj. 63 ×).



**Abb. 5.6 Benigner Pleuraerguss. MGG, Obj. 63 ×.**

- a** Erguss mit reaktiv veränderten Mesothelien mit prominenten Nukleolen.
- b** Erguss mit reaktiv veränderten Mesothelien mit mehrkernigen Riesenformen.

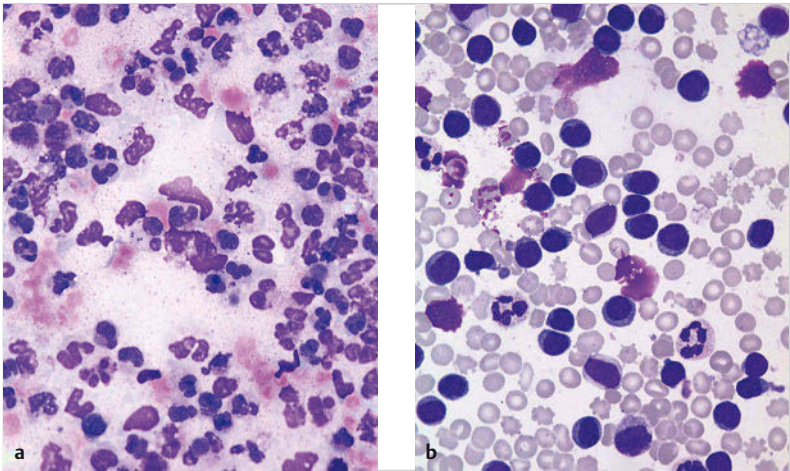


Abb. 5.7 Benigne Ergüsse. MGG, Obj. 63 ×.

- a Eitriger Aszites bei Peritonitis mit untergehenden neutrophilen Granulozyten.
- b Lymphozytenreicher Reizerguss.

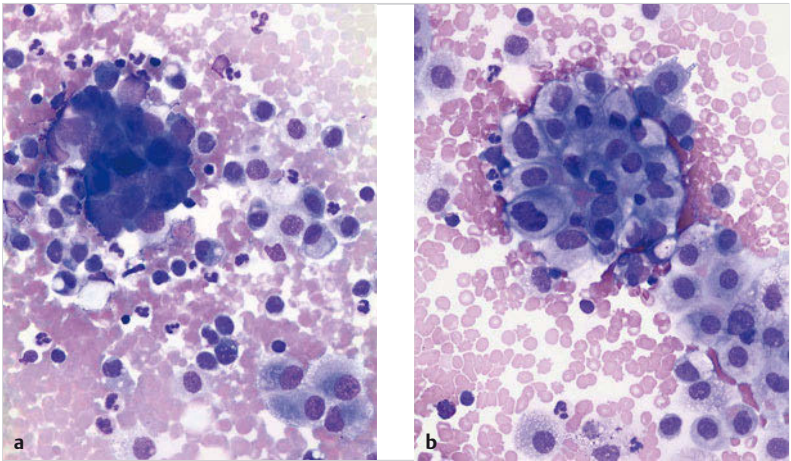
Durchflusszytometrie an frischer Ergussflüssigkeit. Bei Einblutungen ist eine Erythrophagozytose sowohl in Mesothelien als auch in Makrophagen nachweisbar. Oft findet man dunkles, grobkörniges, eisenhaltiges Pigment (► Abb. 5.7).

## 5.2.2 Maligne Körperhöhlenergüsse

### Karzinome

Maligne Ergüsse sind sehr häufig. Oft ist ein maligner Pleuraerguss oder ein maligner Aszites die erste Manifestation eines Karzinoms. Die Morphologie der atypischen Zellen und der Ausfall immunzytochemischer Untersuchungen können Hinweise auf den Primärtumor geben. Bei bekanntem Karzinom ist die zytologische Untersuchung von Ergussflüssigkeit im Rahmen der Staginguntersuchungen erforderlich. Bei der Frage, ob eine Operation in kurativer Absicht sinnvoll ist – z. B. bei Lungenkarzinomen mit Pleuraerguss – oder auch bei geplanter Lebermetastasenchirurgie kann die Entscheidung für oder gegen eine Operation vom Nachweis maligner Zellen im Erguss abhängen.

Am häufigsten metastasieren Adenokarzinome in die Körperhöhlen, am zweithäufigsten kleinzellige Karzinome und relativ selten Plattenepithelkarzi-

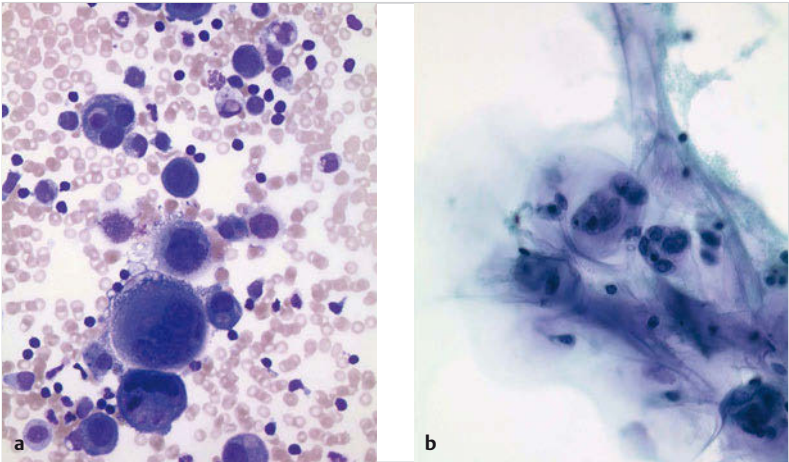


**Abb. 5.8 Maligner Aszites und Pleuraerguss.** MGG, Obj. 40 × .

- a** Aszites bei Ovarkarzinom: oben Karzinomzellen mit hyperchromatischen Kernen, unten rechts Mesothelien.
- b** Pleuraerguss bei Pankreaskarzinom: oben Karzinomzellen mit schaumigem Zytoplasma, unten rechts Mesothelien.

nome. Das Zwerchfell bildet dabei keine Schranke. Ein maligner Aszites durch ein Lungenkarzinom oder ein maligner Pleuraerguss durch ein Ovarialkarzinom sind keine Seltenheiten. Bei allen Karzinomen findet man im Erguss zwei epitheliale Populationen: die Mesothelien als ortsübliche Epithelien und eine weitere, ortsfremde Epithelpopulation, die Karzinomzellpopulation.

Adenokarzinome leiten sich von Drüsenepithel her und imitieren in ihrer Lagerung drüsige Strukturen wie Ausführungsgänge oder Drüsenendstücke. Gelegentlich liegen die Karzinomzellen überwiegend einzeln. Die Kerne sind rund oder unregelmäßig begrenzt; oft stellt sich ein zentral gelegener Makronukleolus dar. Die Zellen können Sekret bilden. Muzinöse Adenokarzinome sezernieren dieses Sekret; die malignen Zellen schwimmen in „Schleimseen“ (► Abb. 5.8, ► Abb. 5.9).



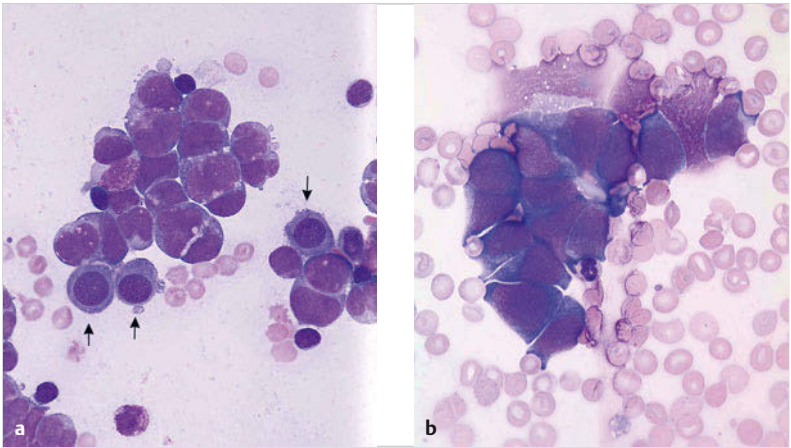
**Abb.5.9 Maligner Aszites.** Obj. 40 × .

**a** Magenkarzinom, überwiegend einzellig gelagert (MGG).

**b** Kolonkarzinom, muzinöser Typ: Reichlich Schleim im Hintergrund, darin eingebettet Tumorzellverbände (Papanicolaou).

Kleinzellige Karzinome haben ein sehr feines Kernchromatin, das an das Chromatin leukämischer Blasten erinnert. Sie haben meistens eine hohe Kern-Plasma-Relation und sind dicht zusammengelagert mit Verformung der Kerne untereinander („Moulding“). Die typische Morphologie des kleinzellig-neuro-endokrinen Karzinoms, evtl. ergänzt durch eine CD56-Immunreaktion, lässt eine rasche, sichere Diagnose zu (► Abb. 5.10, ► Abb. 5.11a).

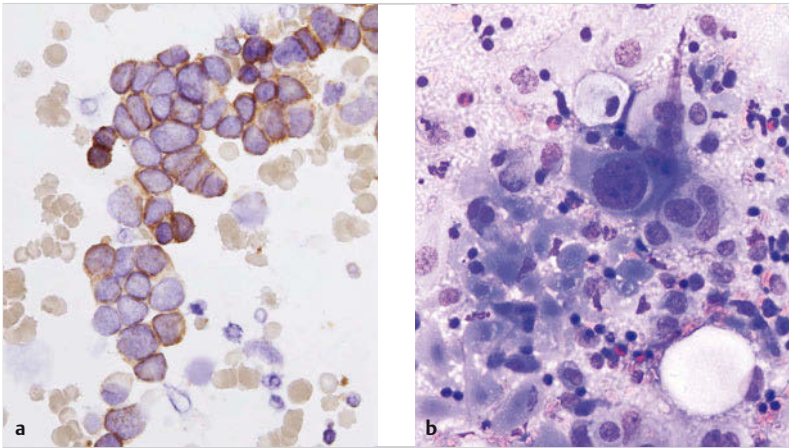
Plattenepithelkarzinome und wenig differenzierte, großzellige Karzinome können sehr pleomorph sein. Nur selten sind beim Plattenepithelkarzinom im Erguss verhornte Zellen zu erkennen (► Abb. 5.11b).



**Abb. 5.10 Kleinzellig-neuroendokrines Karzinom im Pleuraerguss.** Unterschiedliche Patienten. MGG, Obj. 63 ×.

- a** Tumorzellen mit feiner, blastenartiger Chromatinstruktur, dicht zusammengelagert mit Verformung der Kerne untereinander („Moulding“). Zytoplasma schmal bis mittelweit. Einige normale Mesothelien (Pfeile).
- b** Tumorzellen mit feiner, blastenartiger Chromatinstruktur, dicht zusammengelagert mit Verformung der Kerne untereinander („Moulding“). Zytoplasma schmal bis mittelweit.





**Abb. 5.11 Kleinzellig-neuroendokrines Karzinom und verhorntes Plattenepithelkarzinom.**

- a** Kleinzellig-neuroendokrines Karzinom im Pleuraerguss, CD56-Immunreaktion membranär positiv. Obj. 63 ×.
- b** Verhornendes Plattenepithelkarzinom mit untergehenden, kernlosen Hornschollen und Schaumzellen. MGG, Obj. 63 ×.

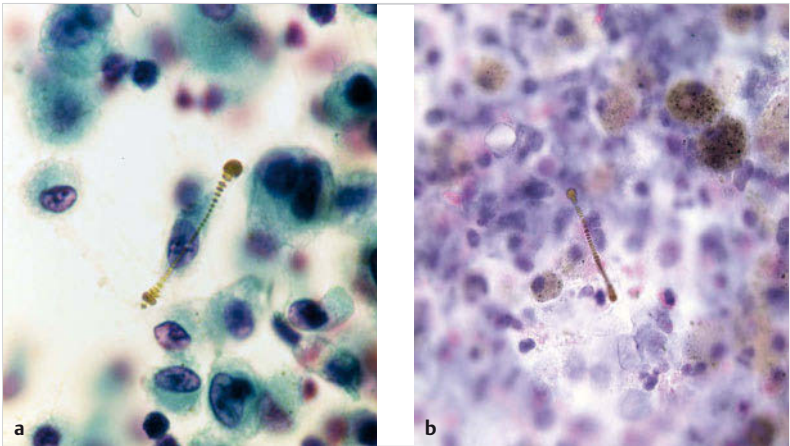
## Mesotheliome

Maligne Mesotheliome leiten sich von der mesothelialen Deckepithelschicht der Körperhöhlen ab. Es überwiegen Pleuramesotheliome (ca. 85%), Peritonealesotheliome machen knapp 15% aus, Mesotheliome des Herzbeutels sind seltene Einzelfälle.

Mesotheliome sind in den meisten Fällen mit einer beruflichen Asbestexposition assoziiert und werden bei entsprechender Berufsanamnese als Berufserkrankung anerkannt. Die Latenzzeit zwischen Asbestexposition und manifester Erkrankung ist sehr lang und beträgt mindestens 15 Jahre, im Mittel ca. 30 Jahre. Verläufe mit 50 Jahren Latenzzeit sind ebenfalls belegt (► Abb. 5.12).

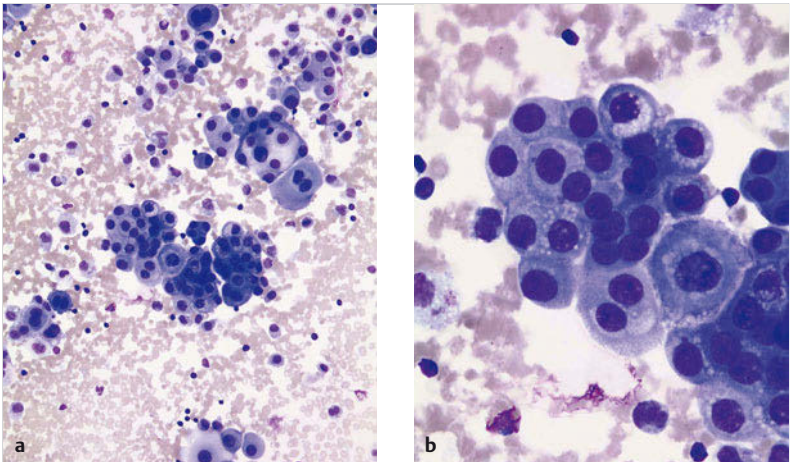
Die Diagnose eines Pleuramesothelioms wird histologisch im Rahmen einer Thorakoskopie gesichert. Die zytologische Untersuchung vom Pleuraerguss ist jedoch wichtig, um unter den zahlreichen Patienten mit Pleuraerguss diejenigen zu finden, bei denen die Thorakoskopie notwendig und sinnvoll ist.

Im Gegensatz zu Karzinomen findet man beim Mesotheliom nur eine einzige epitheliale Zellpopulation, die an Mesothelien erinnert, aber morphologisch atypisch ist. Die atypischen Mesothelien haben vergrößerte Kerne mit beton-



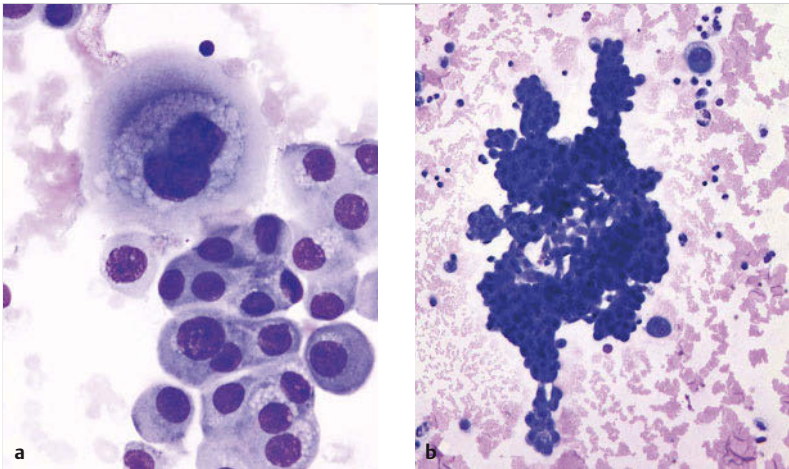
**Abb. 5.12** Bronchiallavage mit Asbestkörperchen.

- a** Feine Mineralfaser, umkleidet mit Protein und eisenhaltigem Material, hantelförmig aufgetrieben. In der Umgebung Alveolarmakrophagen (Pap, Obj. 100 ×).
- b** Feine Mineralfaser, umkleidet mit Protein und eisenhaltigem Material, hantelförmig aufgetrieben. In der Umgebung Alveolarmakrophagen (Pap, Obj. 63 ×).



**Abb. 5.13** Pleuramesotheliom. MGG.

- a** Einförmige Zellpopulation, atypische Mesothelien (Obj. 20 ×).
- b** Einförmige Zellpopulation, atypische Mesothelien (Obj. 63 ×).



**Abb. 5.14 Pleuramesotheliom.** Unterschiedliche Patienten. MGG.

**a** Oben atypische Riesenzelle mit bizarren Kernen (Obj. 63 ×).

**b** Sehr großer Mesothelverband (Obj. 20 ×).

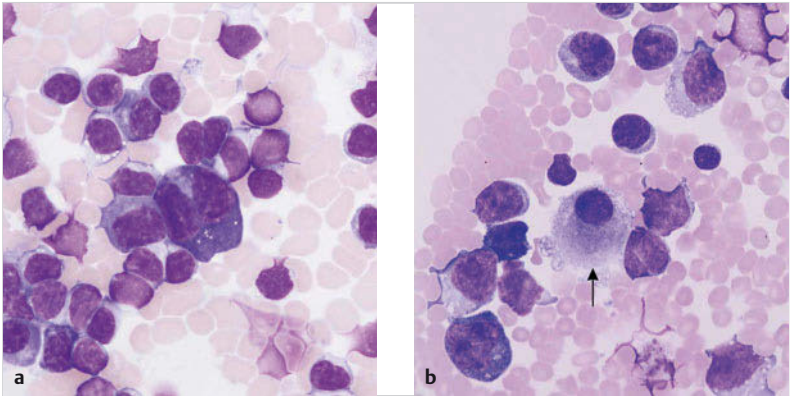
ten Nukleolen und oft eine feine Zytoplasmavakuolisierung. Es finden sich einzelne Riesenzellen mit bizarren Kernen. Die Ergüsse sind meistens zellreich mit sehr großen Zellverbänden (► Abb. 5.13, ► Abb. 5.14).

## Lymphome

Bei lymphozytenreichen Ergüssen oder bei auffälligen lymphatischen Zellen kann die Unterscheidung zwischen einem lymphozytenreichen Reizerguss und einem indolenten malignen Lymphom schwierig sein (► Abb. 5.15). Ein Serosabefall durch eine CLL, ein lymphoplasmazytisches Lymphom oder ein Marginalzonenlymphom ist morphologisch nicht von einem lymphozytenreichen Reizerguss zu unterscheiden. Eine immunologische Untersuchung – entweder mittels Durchflusszytometrie an frischer Ergussflüssigkeit oder immunozytochemisch an Ausstrichen oder Zytozentrifugenpräparaten – ist zur Klärung erforderlich.

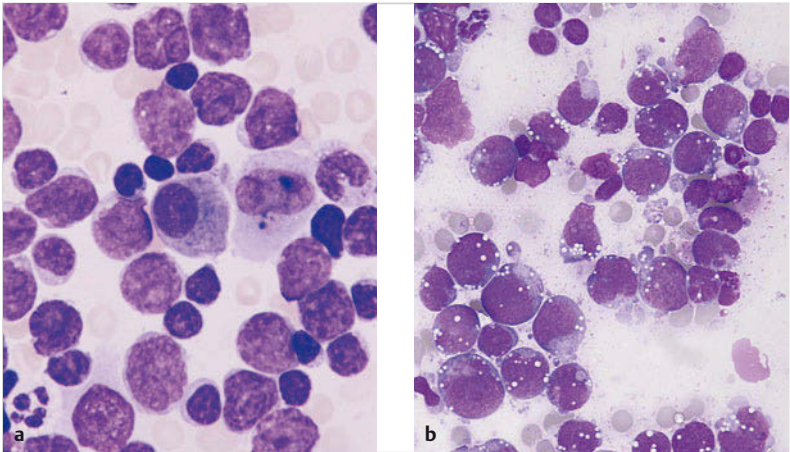
Die lymphatischen Zellen bei follikulären Lymphomen (► Abb. 5.16a) oder bei Mantelzelllymphom haben leicht vergrößerte Kerne mit lockerer, aber nicht blastenartiger Chromatinstruktur und unregelmäßig begrenzte Kerne mit Kerben. Auch hier sollte eine immunologische Untersuchung erfolgen. Au-





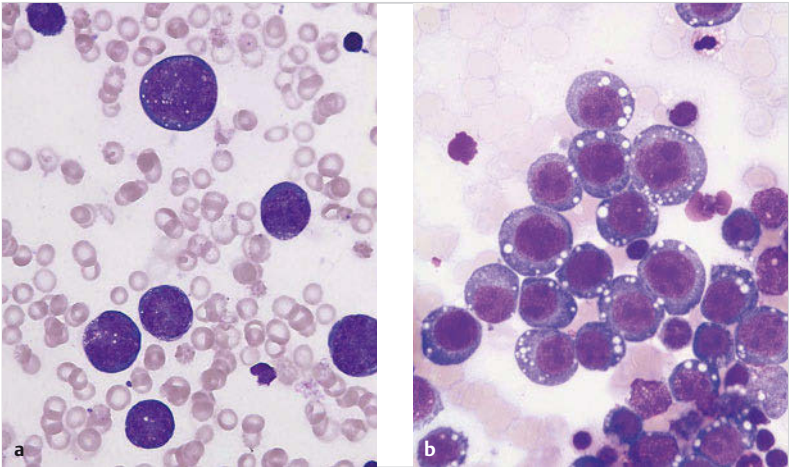
**Abb. 5.15 Lymphozytenreicher Erguss.** Auffällige lymphatische Zellen mit vergrößerten Kernen und basophilem Zytoplasma. MGG, Obj. 63 ×.

- a** Benigner, lymphozytenreicher Reizerguss bei Entzündung.
- b** Maligner Pleuraerguss bei SLL. Eine Mesothelzelle (Pfeil).



**Abb. 5.16 Follikuläres Lymphom und DLBCL.** MGG.

- a** Follikuläres Lymphom G1/2 im Pleuraerguss mit atypischen, aber nicht blastären lymphatischen Zellen (Obj. 100 ×).
- b** DLBCL im Aszites mit einer einförmigen Population von atypischen Blasten, streng dissoziiert gelagert (Obj. 63 ×).



**Abb. 5.17** Pleuraerguss bei Richter-Syndrom und primärem Effusionslymphom.  
Jeweils große, streng dissoziiert gelagerte Blasten. MGG, Obj. 63 ×.

- a** Richter-Syndrom bei CLL.
- b** Primäres Effusionslymphom.

ßerdem ist der Nachweis von typischen Chromosomenveränderungen an Ausstrichen oder Zytopspinpräparaten mittels FISH möglich.

Mittelgroße oder große, streng dissoziiert gelagerte Blasten sieht man bei aggressiven Lymphomen, z.B. diffus-großzelligen B-Zelllymphomen (DLBCL) (► Abb. 5.16b), Richter-Syndrom (► Abb. 5.17a) oder primärem Effusionslymphom (► Abb. 5.17b). Die Zytomorphologie erlaubt keine sichere Subtypisierung, hierzu ist eine immunologische Untersuchung erforderlich, evtl. ergänzt durch molekulargenetische Untersuchungen.

## 5.3 Liquorzytologie

Liquorzellzahl, Glucose- und Eiweißgehalt werden im klinisch-chemischen Labor bestimmt. Für die mikroskopische Untersuchung sind Zytozentrifugenpräparate erforderlich. Sehr wichtig ist die rasche Verarbeitung des Materials – möglichst innerhalb von 1–3 Stunden nach Punktion, da die Zellen im Liquor sehr rasch untergehen. Falls genügend Material vorhanden ist, sollten mehrere Präparate in Reserve angefertigt werden.

Normaler Liquor ist zellarm und enthält nur wenige Lymphozyten.

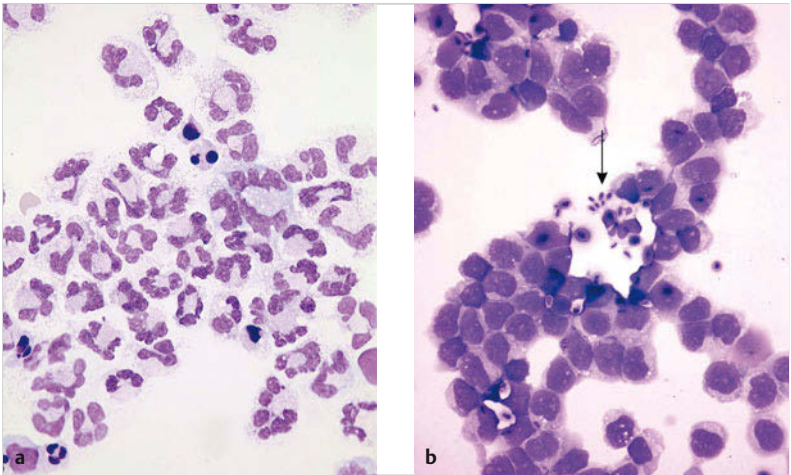


Abb. 5.18 Meningitis. MGG.

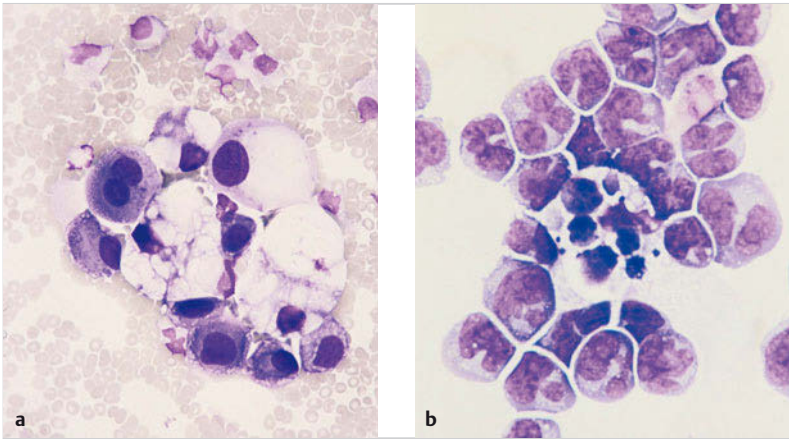
- a Eitrige Meningitis mit sehr vielen neutrophilen Granulozyten und wenigen Makrophagen (Obj. 63×).
- b Kryptokokkenmeningitis (Pilzsporen s. Pfeil) bei CLL (Obj. 100×).

Bei **Virusmeningitis** findet sich eine mäßig erhöhte Liquorzellzahl (meistens 300–3000 Zellen/ $\mu$ l). Es überwiegen lymphatische Zellen, die oft stimuliert wirken. In sehr frühen Phasen der Virusmeningitis können aber auch zahlreiche neutrophile Granulozyten vorkommen. Ein Sonderfall ist die **Neuroborreliose**, eine bakterielle Infektion, die eine ausgeprägte lymphozytäre Reaktion im Liquor hervorruft, oft auch mit Plasmazellen.

Bei einer **eitrigen Meningitis** finden sich bei deutlich erhöhter Zellzahl (meistens >3000/ $\mu$ l) überwiegend neutrophile Granulozyten (► Abb. 5.18a). Häufig sind intra- oder extrazellulär gelegene Bakterien zu finden. Mithilfe der Gram-Färbung kann eine vorläufige Einteilung in gram-positive oder gram-negative Kokken oder Stäbchenbakterien erfolgen, bis das Ergebnis der mikrobiologischen Austestung vorliegt. Vorwiegend bei immunsupprimierten Patienten kommen **Pilzmeningitiden** vor, z. B. durch Kryptokokken (► Abb. 5.18b) oder *Candida*.

Zahlreiche solide Tumore können die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und in Hirn und Meningen metastasieren. Bei einer **Meningeosis carcinomatosa** finden sich atypische Zellen im Liquor, die je nach Art des Primärtumors sehr unterschiedlich aussehen können (► Abb. 5.19a). Oft bilden sie solide Verbände.

Bei **Meningeosis leucaemica** oder **Meningeosis lymphomatosa** findet man im Liquorpräparat atypische, streng dissoziiert gelagerte Zellen (► Abb. 5.19b).



**Abb. 5.19 Meningeosis carcinomatosa/Meningeosis lymphomatosa.** MGG, Obj. 100×.

**a** Meningeosis carcinomatosa bei pulmonalem Adenokarzinom: große Karzinomzellen mit hyperchromatischen Kernen und Zytoplasmavakuolen.

**b** Meningeosis lymphomatosa bei DLBCL mit atypischen Blasten in dissoziierter Lagerung, in der Mitte ein Makrophage.

Meistens liegen bereits Blut- oder Knochenmarkausstriche vor, die einen morphologischen Vergleich der atypischen Zellen im Liquor mit den Leukämie- oder Lymphomzellen im Blut oder im Knochenmark erlauben. In Zweifelsfällen ist eine immunzytochemische Untersuchung von weiteren Präparaten oder eine Durchflussszytometrie an einer frischen Liquorprobe sinnvoll.

## 5.4 Lymphknotenzytologie

### 5.4.1 Benigne Veränderungen

Tastbare Schwellungen am Hals, supraklavikulär, axillär oder inguinal, entsprechen häufig vergrößerten Lymphknoten. Die zytologische Untersuchung von Punktionsausstrichen ermöglicht es, schnell und mit geringer Belastung für den Patienten eine vorläufige Diagnose zu stellen und das weitere Vorgehen zu planen. Bei Lymphomverdacht wird der Lymphknoten exstirpiert und histologisch untersucht, während bei einer Karzinommetastase zunächst nach dem Primärtumor gesucht wird. Bei einer reaktiven Lymphknotenschwellung wartet man 2–4 Wochen ab, ob sich der Knoten zurückbildet. Falls nicht, sollte eine histologische Untersuchung durchgeführt werden.

Im äußeren Bereich eines Lymphknotens finden sich Keimzentren, die überwiegend B-lymphatische Zellen enthalten. Vermengt mit kleinen und mittelgroßen Lymphozyten kommen Keimzentrumsblasten und Kerntrümmermakrophagen vor. Zwischen den Keimzentren, im Parakortex, finden sich überwiegend T-lymphatische Zellen, aber auch Plasmazellen.

Bei unspezifischen benignen Lymphknotenvergrößerungen – z. B. bei Virusinfekten oder nach Impfungen – kommt es im Lymphknoten zu einer immunologischen Reaktion mit Hyperplasie der Keimzentren oder des Parakortex. Man sieht ein buntes Bild mit lymphatischen Zellen unterschiedlicher Reifungsstufen, Eosinophilen, Plasmazellen und Makrophagen. Bei einer **Keimzentrumshyperplasie** kommen vermehrt mittelgroße Keimzentrumsblasten mit auffallend hellem Chromatin und schmalen Zytoplasma sowie Kerntrümmermakrophagen vor (► Abb. 5.20a). Bei einer **parakortikalen Hyperplasie** sieht man mittelgroße Lymphozyten mit länglich ausgezogenen Kernen und große Immunoblasten mit zentralem Nukleolus und weitem, tiefbasophilem Zytoplasma (► Abb. 5.20b).

Bei **bakteriellen Infekten**, **Pilzinfekten** oder bei **Autoimmunerkrankungen** findet man neutrophile Granulozyten, Nekrose oder Granulome mit Epitheloidzellen (► Abb. 5.21a). Bei solchen Bildern im Punktat sollte das Material mikrobiologisch untersucht werden. Die Lymphknotentuberkulose ist in Europa selten, kommt in den Tropen aber sehr häufig vor. Bei Patienten mit guter Immunabwehr sieht man eine granulomatöse Entzündung mit Epitheloidzellen, Langhans-Riesenzellen und Nekrose. Bei schlechter Abwehrlage des Patienten

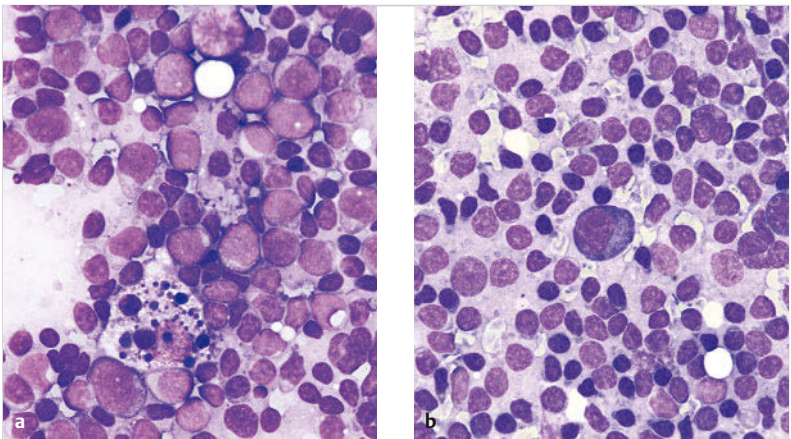


Abb. 5.20 Lymphknoten-Feinnadelpunktat. MGG, Obj. 63 ×.

- a Keimzentrum mit Kerntrümmermakrophage und Keimzentrumsblasten.
- b Anteile des Parakortex mit großem Immunoblasten in der Mitte.



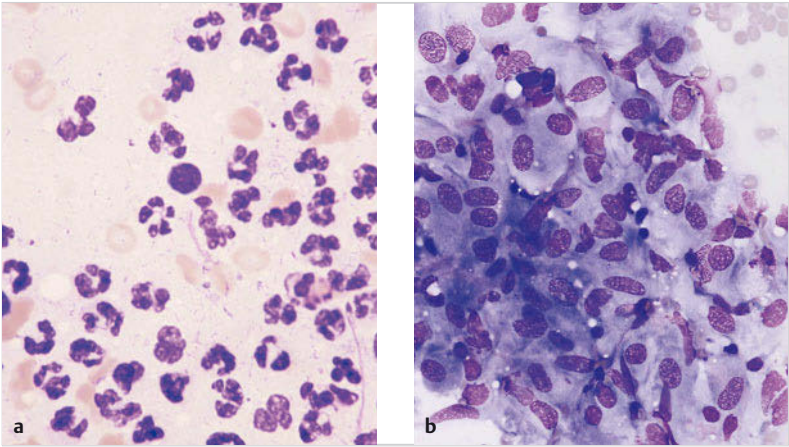


Abb. 5.21 Lymphadenitis. MGG.

- a Granulozytenreiche Lymphadenitis mit neutrophilen Granulozyten. Lymphknotenfeinnadelpunktat (Obj. 100 ×).
- b Granulomatöse Entzündung mit Epitheloidzellen bei Sarkoidose. TBNA (Obj. 63 ×).

findet man neutrophile Granulozyten und Nekrose, aber kein Granulom. In Europa sind Granulome im Lymphknoten häufiger durch eine **Sarkoidose** bedingt (► Abb. 5.21b); sie können aber auch im Abflussgebiet von Karzinomen oder bei malignen Lymphomen vorkommen.

## 5.4.2 Maligne Lymphome

Zytologisch ist die Unterscheidung zwischen indolenten und aggressiven Lymphomen möglich, auch ein Hodgkin-Lymphom kann meistens erkannt werden. In Kombination mit Immunzytochemie am Ausstrichpräparat oder Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie sowie Fluoreszenz-in-situ-Untersuchungen (FISH) ist in vielen Fällen eine definitive Diagnosestellung möglich. In deutschen Lymphomstudien wird aber grundsätzlich eine histologische Sicherung der Diagnose verlangt.

**Indolente B-Zelllymphome** bieten zytologisch ein einförmiges Bild, das von dem „bunten“ Bild bei reaktiven Veränderungen gut zu unterscheiden ist. Bei der CLL, dem lymphoplasmazytischen Lymphom und dem Marginalzonenlymphom findet man eine einförmige Population von kleinen und mittelgroßen Lymphozyten (► Abb. 5.22a), die in vielen Fällen von benignen Lymphozyten

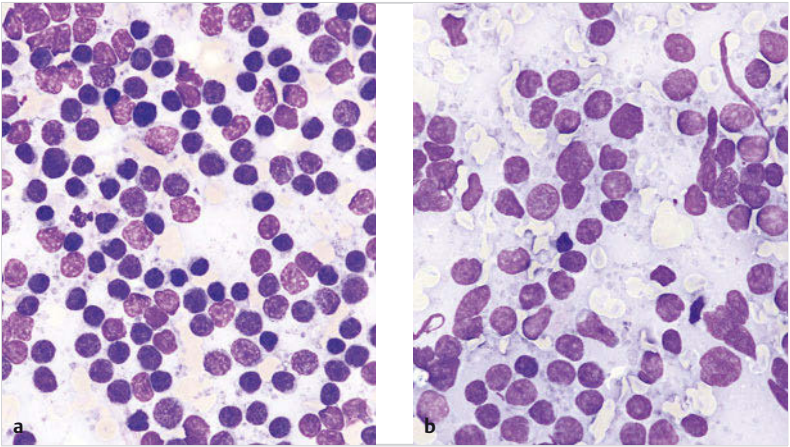


Abb. 5.22 CLL und MCL, Lymphknoten-Feinnadelpunktat. MGG, Obj. 63×.

**a** CLL: einförmiges Bild, kleine und mittelgroße Lymphozyten.

**b** MCL: ebenfalls einförmig, aber atypische lymphatische Zellen mit lockerem Chromatin, Kernkerben.

nicht zu unterscheiden sind. Plasmazellen und Übergangsformen zwischen Lymphozyten und Plasmazellen kommen in wechselnder Häufigkeit vor.

Beim **follikulären Lymphom** und beim **Mantelzelllymphom** (► Abb. 5.22b) sieht man atypische lymphatische Zellen mit unregelmäßig begrenzten Kernen, tiefer Kernfurche und kondensiertem, nicht blastenartigem Chromatin, die üblicherweise im Lymphknoten nicht vorkommen. Das Mantelzelllymphom wirkt im Ausstrichpräparat oft täuschend harmlos und ist zytologisch vom follikulären Lymphom nicht sicher zu unterscheiden. Hier ist eine immunologische Untersuchung unerlässlich, das Markerprofil der beiden Lymphomentitäten ist ganz unterschiedlich. Bei Nachweis der typischen Translokation  $t(11;14)$  mittels FISH ist die Diagnose eines Mantelzelllymphoms zuverlässig möglich.

**Aggressive B-Zelllymphome** sind ebenfalls einförmig; die atypischen Zellen haben große Kerne mit feinem, blastenartigem Chromatin. In vielen Fällen ist das Zytoplasma schmal und hellbasophil angefärbt, es gibt aber auch Blasten mit ausladendem, tiefbasophilem Zytoplasma. Oft ist ein prominenter Nukleolus zu erkennen, je nach Lymphomsubtyp mittelständig oder peripher gelegen. Zytologisch kann man zwischen Lymphomen mit zentroblastenartigen Zellen und solchen mit immunoblastenartigen Zellen unterscheiden. Histologisch entsprechen die meisten dieser Fälle einem diffus-großzelligen B-Zelllymphom (► Abb. 5.23).

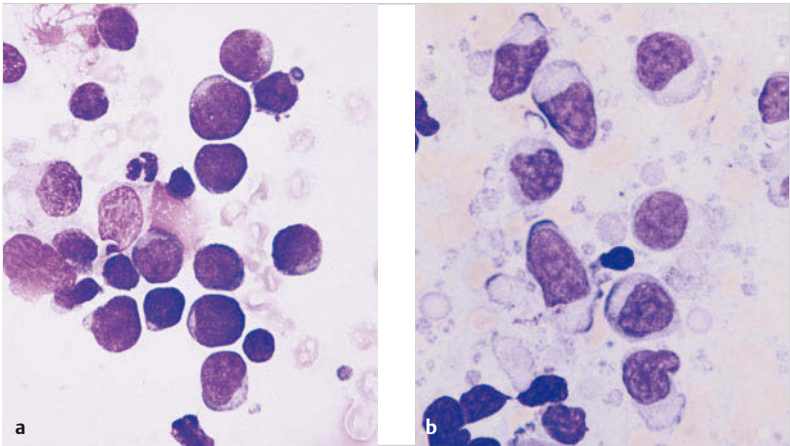


Abb. 5.23 DLBCL: Lymphknoten-Feinnadelpunktat. MGG, Obj. 100× (unterschiedliche Patienten).

**a** Streng dissoziiert gelagerte Blasten mit feinem Chromatin.

**b** Streng dissoziiert gelagerte Blasten mit feinem Chromatin. Prominente Nukleolen und reichlich Zytoplasmafragmente im Hintergrund.

Aggressive T- und NK-Zelllymphome sind in Europa sehr viel seltener als B-Zelllymphome. Sie bieten oft ein buntes Bild und sind zytologisch nicht zuverlässig zu diagnostizieren.

Beim **Hodgkin-Lymphom** findet man in unterschiedlicher Häufigkeit große bis sehr große, atypische Zellen mit charakteristischen großen Kernen und sehr großen Nukleolen, die einkernigen Hodgkin-Zellen und die mehrkernigen Reed-Sternberg-Zellen (HRS-Zellen). In der Umgebung finden sich kleine und mittelgroße, morphologisch unauffällige Lymphozyten und vermehrt Eosinophile (► Abb. 5.24). Der Anteil der malignen Zellen, also der Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen, macht beim Hodgkin-Lymphom je nach Subtyp nur 0,1 bis max. 10% der gesamten Zellzahl eines malignen Lymphknotens aus. Der Hauptanteil des tastbaren Tumors besteht beim Hodgkin-Lymphom aus benignen lymphatischen Zellen der Begleitreaktion.



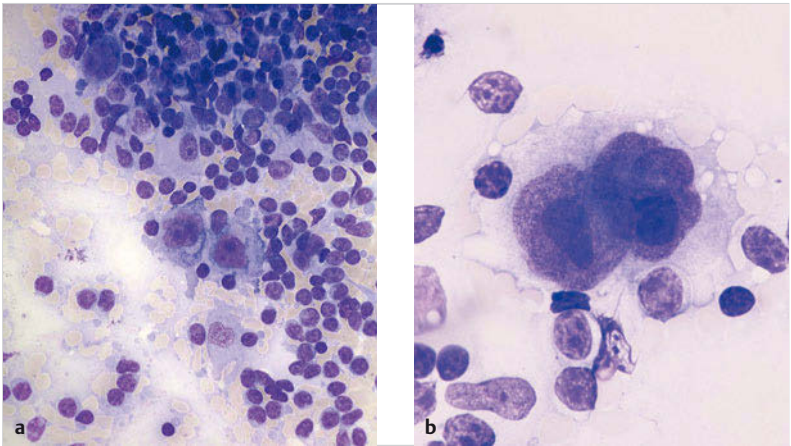


Abb. 5.24 Hodgkin-Lymphom. MGG.

- a TBNA-Ausstrich eines mediastinalen Lymphknotens: mehrere große bis sehr große, atypische Zellen mit sehr großen Nukleolen, kleine und mittelgroße Lymphozyten in der Umgebung (Obj. 40 ×).
- b FNA eines peripheren Lymphknotens: typische doppelkernige Reed-Sternberg-Riesenzelle mit 2 großen Kernen und jeweils einem, sehr großen Nukleolus pro Kern (Obj. 100 ×).

### 5.4.3 Karzinommetastasen und Metastasen anderer solider Tumore

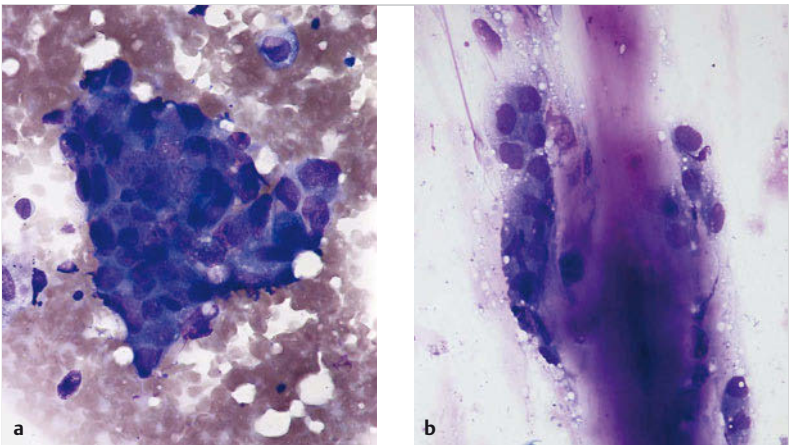
Die Unterscheidung zwischen einem malignen Lymphom und einer Metastase eines soliden Tumors in einem peripheren Lymphknoten hat unmittelbare Konsequenzen: Bei Verdacht auf ein Lymphom wird i. d. R. der Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht, während bei einer Metastase zunächst der Primärtumor gesucht wird. In vielen Fällen ist jedoch bereits ein Tumorleiden bekannt, und die Feinnadelpunktionszytologie einer tastbaren oder mittels Bildgebung gefundenen Schwellung soll die Frage nach einer Metastase beantworten.

In den **TBNA-Untersuchungen** („transbronchiale Nadelaspiration“) hilärer und mediastinaler Lymphknoten geht es entweder um die primäre Diagnose eines Lungenkarzinoms oder um das Staging bei Frage nach Operabilität. Die Punktion kann nach vorhergehender Bildgebung „blind“ erfolgen oder unter endosonografischer Steuerung als **EBUS-TBNA** („endobronchial ultraschallgesteuerte transbronchiale Nadelaspiration“). Im Rahmen der Bronchoskopie werden häufig eine Biopsie für die histologische Untersuchung und Punktionsausstriche für die zytologische Untersuchung parallel gewonnen. Erfahrungs-

gemäß ist die Biopsie nicht immer aussagekräftig, entweder weil der Tumor nicht erfasst wurde oder weil das Material durch Quetschartefakte oder Nekrose stark alteriert ist. Nicht selten ist die – i. d. R. kleine – Biopsie aus dem Bronchus rasch aufgebraucht, und für evtl. notwendige molekularpathologische Untersuchungen ist kein Material mehr übrig. In diesen Fällen kann die zytologische Untersuchung der Aspirationsausstriche weiterhelfen. Falls die TBNA-Ausstriche hinreichend viele, gut erhaltene Tumorzellen enthalten, ist die komplette Primärdiagnostik des Lungenkarzinoms einschließlich Immunzytochemie und Molekularpathologie am Ausstrichmaterial möglich.

Neben der bronchoskopischen Materialgewinnung hat in den letzten Jahren auch die endosonografisch gesteuerte Punktion (EUS-FNA, „endoskopische ultraschallgesteuerte Feinnadelaspiration“) von Lymphknoten oder Raumforderungen im Retroperitoneum an Bedeutung gewonnen.

Bei TBNA und EUS-FNA aus dem Retroperitoneum ist jeweils zu beachten, dass je nach Zugangsweg auch benigne, ortsübliche Epithelien vermengt mit lymphatischen Zellen des Lymphknotens vorkommen, also bei TBNA-Ausstrichen häufig respiratorisches Epithel, und bei EUS-FNA-Ausstrichen, die oft transgastral oder transduodenal punktiert werden, Foveolarepithel des Magen oder Duodenaldeckepithel.



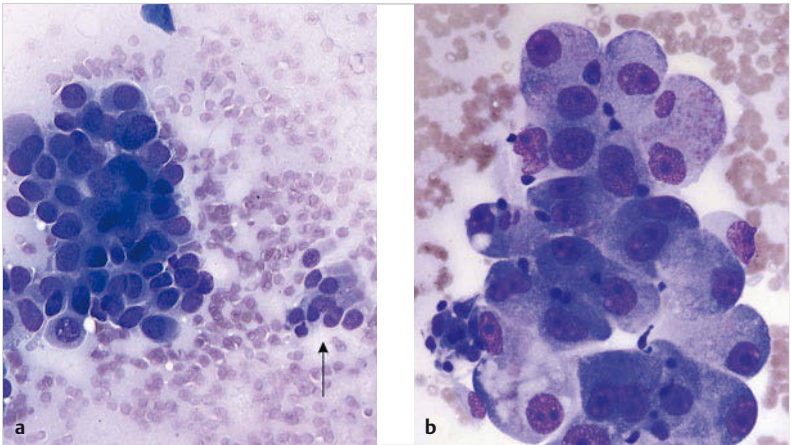
**Abb. 5.25 Lymphknotenmetastasen.** MGG, Obj. 40×.

- a** Mammakarzinom-Metastase in einem zervikalen Lymphknoten: Großer Tumorzellverband. GATA3 war an einem anderen Ausstrich derselben Punktion positiv.
- b** Metastase eines muzinösen Kolonkarzinoms: Schleimfaden mit angelagerten Karzinomzellverbänden.

Bei einer Lymphknotenmetastase eines soliden Tumors findet man ortsfremde Zellen, die nicht dem üblichen Spektrum lymphatischer Zellen zugeordnet werden können und die oft in soliden Verbänden gelagert sind. Falls ein Primärtumor bekannt ist, lohnt es sich, die entsprechende Morphologie direkt zu vergleichen.

Bei **Adenokarzinomen** (► Abb. 5.25 und ► Abb. 5.26) findet man oft dreidimensionale Zellverbände, gelegentlich mit Sekretvakuolen, oft mit unruhiger Lagerung und gestörter Kernpolarität. Es kommen aber auch einzelne maligne Zellen vor, manchmal sogar überwiegend Einzelzellen. Bei Metastasen muzinöser Karzinome ist gelegentlich auch in der Lymphknotenmetastase reichlich Schleim enthalten (► Abb. 5.25b). Immunzytochemisch ist oft eine weitere Zuordnung möglich, z. B. ist TTF1 bei vielen Adenokarzinomen der Lunge nukleär positiv, GATA3 spricht für eine Metastase eines Mammakarzinoms (zur Immunzytologie vgl. Kap. 5.1).

Ein **kleinzellig-neuroendokrines Karzinom** besteht aus unreif, blastär wirkenden Zellen mit schmalen Zytoplasma, die dicht zusammengelagert sind mit Verformung der Kerne untereinander („Moulding“) (► Abb. 5.27). Bei malignen Einzelzellen ist manchmal die Abgrenzung gegenüber einem aggressiven



**Abb. 5.26 Pulmonales Adenokarzinom: TBNA-Ausstriche mediastinaler Lymphknoten.** Unterschiedliche Patienten. MGG, Obj. 40×.

- a** Karzinomzellen mit hyperchromatischen Kernen und schmalen bis mittelweitem Zytoplasma, flächig gelagert. Am Bildrand (Pfeil) normale Zylinderepithelien der Bronchialschleimhaut.
- b** Sehr große Karzinomzellen mit prominenten Nukleolen, weites Zytoplasma.

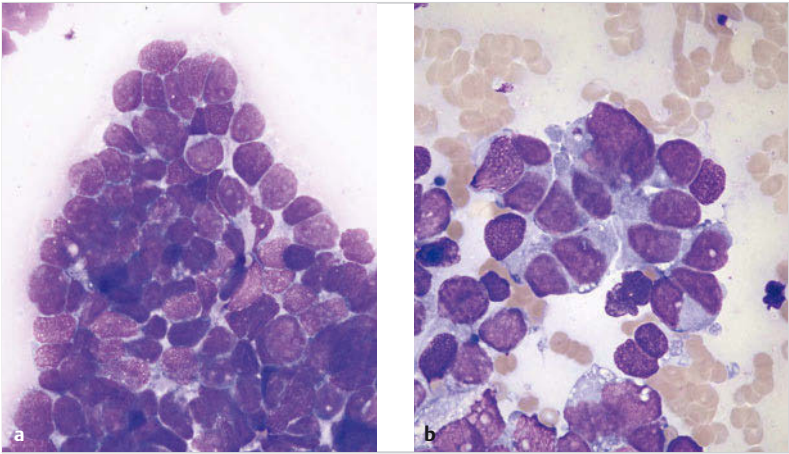


Abb. 5.27 Kleinzellig-neuroendokrines Lungenkarzinom: TBNA-Ausstriche mediastinaler Lymphknoten. Unterschiedliche Patienten. MGG, Obj. 63 ×.

- a Sehr unreif wirkende Karzinomzellen mit blastärem Chromatin, keine erkennbaren Nukleolen, schmales bis mittelweites Zytoplasma. Dichte Lagerung mit Verformung der Kerne untereinander („Moulding“).
- b Sehr unreif wirkende Karzinomzellen mit blastärem Chromatin, keine erkennbaren Nukleolen, schmales bis mittelweites Zytoplasma. Dichte Lagerung mit Verformung der Kerne untereinander („Moulding“).

Lymphom schwierig. Die CD56-Immunreaktion ist beim kleinzellig-neuroendokrinen Karzinom i. d. R. kräftig positiv.

Gerade in Halslymphknoten sind häufig Metastasen von **Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches** oder des **Ösophagus** anzutreffen. In den Punktionsausstrichen finden sich nekrotisch zerfallendes Material, neutrophile Granulozyten und atypische verhornte und nicht verhornte, einzeln oder in Verbänden gelagerte Zellen. Verhorntes Zytoplasma färbt sich in der MGG-Färbung intensiv blau an. Nicht verhornende Zellen eines Plattenepithelkarzinoms exprimieren häufig p40 (► Abb. 5.28, ► Abb. 5.29).

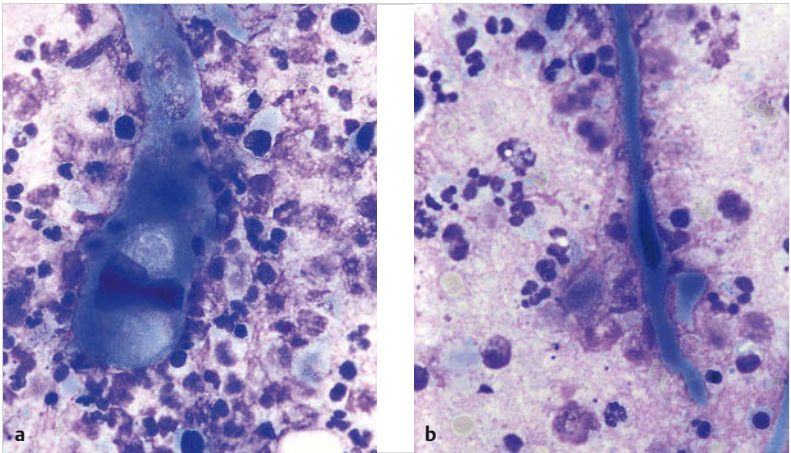


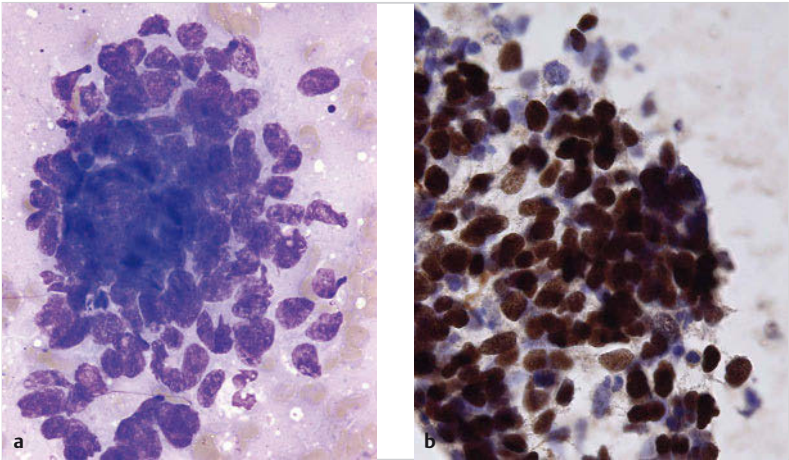
Abb. 5.28 Verhornendes Plattenepithelkarzinom an der Schulter: Lymphknoten-metastase – FNA-Ausstriche. MGG, Obj. 63 $\times$ .

- a Bizarr geformte Riesenzelle mit unregelmäßigem, hyperchromatischem Kern und weitem, verhorntem Zytoplasma.
- b „Faserzelle“ mit länglich ausgezogenem Kern und Zytoplasma. Im Hintergrund viele neutrophile Granulozyten und untergehendes Zellmaterial.

**Melanome** gelten als „Chamäleon“ der Zytologie, da sie in ihrer Morphologie zahlreichen anderen Neoplasien ähneln können. An ein Melanom sollte man immer denken, wenn man zahlreiche gut erhaltene Einzelzellen mit großen Kernen, großen Nukleolen und Kerneinschlusskörpern sieht. Häufig sind die Melanome **amelanotisch**; manchmal findet man in Makrophagen Melaninpigment (► Abb. 5.30).

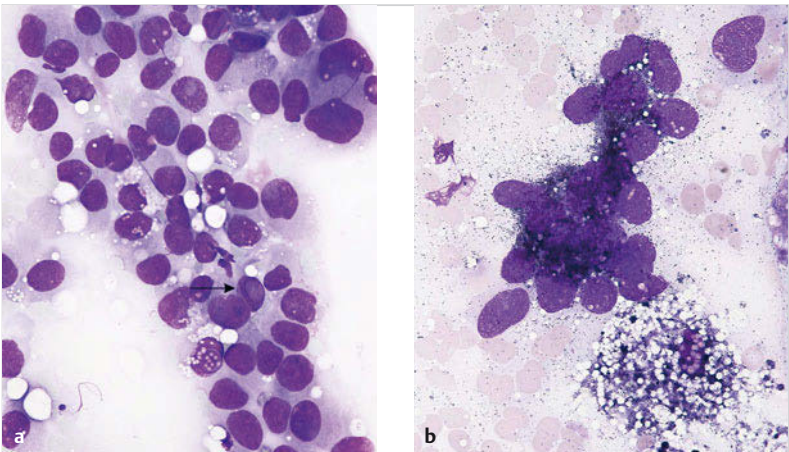
**Sarkome** können sehr unterschiedliche Bilder bieten und sind zytologisch meistens nicht zuverlässig zu diagnostizieren. In Einzelfällen kann eine FISH-Analyse die Zuordnung zu einem bestimmten Primärtumor beweisen.





**Abb. 5.29 Plattenepithelkarzinom: Metastase in Halslymphknoten – Feinnadelpunktat. Obj. 63 ×.**

- a** Nicht verhornte Karzinomzellen in dichtem Verband mit ungeordneter Lagerung (MGG).
- b** In der Immunreaktion p40 nukleär kräftig positiv (p40-Immunreaktion).



**Abb. 5.30 Melanom: FNA peripherer Lymphknoten. MGG, Obj. 63 ×.**

- a** Amelanotisches Melanom. Atypische Zellen mit großen Kernen, gut erhalten. Eine Kerninklusion (Pfeil).
- b** Melanom mit feinen Melaningranula in den Tumorzellen. Rechts unten Makrophage mit Melaningranula.

## 5.5 Molekularpathologische Untersuchungen an zytologischen Präparaten

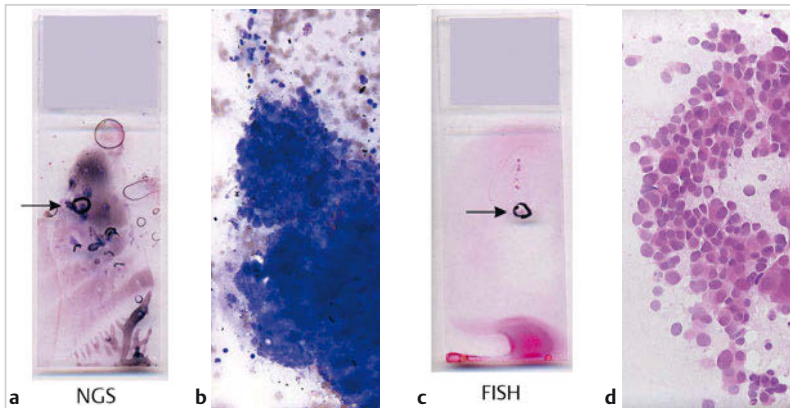
In den letzten Jahren sind für mehrere Tumorentitäten neue Therapieoptionen mit molekular gerichteter Therapie etabliert worden, die zu bahnbrechenden Erfolgen hinsichtlich der Beschwerdelinderung und des längeren Überlebens geführt haben. In der Hämatologie ist die Behandlung der CML mit Tyrosinkinase-Inhibitoren ein wegweisendes Beispiel. Bei den soliden Tumoren sind das Lungenkarzinom und das Melanom zu nennen. Da gerade das Lungenkarzinom sehr häufig vorkommt, haben diese neuen, molekular gerichteten Therapieoptionen für die alltägliche Diagnostik erhebliche Bedeutung.

Bei der molekularpathologischen Diagnostik solider Tumore sucht man nach unterschiedlichen genetischen Veränderungen:

- **Mutationen:** z. B. Punktmutationen, Deletionen, Insertionen, also kurzstreckige Veränderungen in der Basenabfolge. Hierzu ist eine Sequenzierung mehrerer Gene oder Genabschnitte nötig. Typische Beispiele sind Mutationen im *EGFR*-Gen oder im *BRAF*-Gen.
- **Translokationen:** Diese Umlagerungen größerer Chromosomenabschnitte werden am besten in der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungsuntersuchung („FISH“) erkannt. Typische Beispiele sind die *EML4-ALK*-Translokation oder die *ROS1*-Translokation.
- **Amplifikationen:** Diese Vervielfältigungen größerer Chromosomenabschnitte sind ebenfalls am besten in der FISH-Analyse zu erkennen. Typische Beispiele sind die *MET*-Amplifikation oder die *Her2*-Amplifikation.

Man benötigt also auf jeden Fall extrahierte DNA für die Sequenzierung und Tumormaterial mit intakten Zellkernen für die FISH-Analysen. Anstelle von mehreren nacheinander geschalteten Sequenzierungen einzelner Gene ist es für viele Fragestellungen sinnvoll, ein „Panel“ mehrerer Gene oder Genregionen gleichzeitig mithilfe der genomischen Tiefensequenzierung („**Next Generation Sequencing**“, NGS) zu untersuchen.

Grundsätzlich sollte bei jedem Patienten das am besten geeignete Probenmaterial für die molekularpathologische Untersuchung verwendet werden. Falls das Biopsiematerial qualitativ oder quantitativ nicht ausreicht, kann die erforderliche Diagnostik am zytologischen Material durchgeführt werden. Die oben angeführten Untersuchungen sind alle an zytologischen Proben gut durchführbar, wenn die Probe hinreichend viele maligne Zellen enthält und die malignen Zellen zytomorphologisch gut von den benignen Zellen der Umgebung abzugrenzen sind. Alle üblichen Probensorten und alle Standardfärbungen der Zytologie sind hierfür geeignet, ebenso immunzytologische Präparationen.



**Abb. 5.31 Pulmonales Adenokarzinom.** Molekularpathologische Untersuchungen an zwei TBNA-Ausstrichen (gleicher Patient).

**a** Ausstrichpräparat mit Markierung für DNA-Extraktion (NGS). MGG.

**b** Dicht gelagerte Karzinomzellen, geeignet für DNA-Extraktion (NGS). MGG, Obj. 20x.

**c** Ausstrichpräparat mit Markierung für FISH. HE.

**d** Flächig gelagerte Karzinomzellen, geeignet für FISH. HE, Obj. 20x.

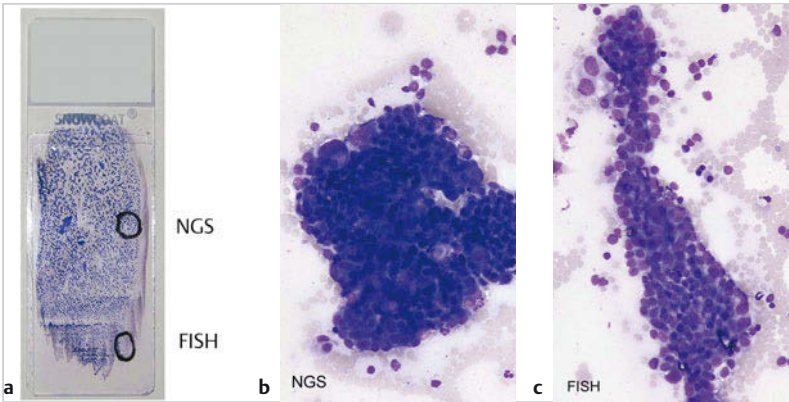
Für die **DNA-Extraktion** für die Sequenzierung benötigt man mindestens 100 maligne Zellen, die möglichst „pur“, d. h. möglichst wenig vermengt mit benignen Epithelien und Entzündungszellen, vorliegen sollten. Der Tumorzellgehalt sollte, abhängig von der Methode, mindestens 10–20% der insgesamt enthaltenen Zellen betragen.

Um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass eine vorhandene Mutation auch gefunden wird, ist es sinnvoll, nicht alle Zellen eines Objektträgers zu extrahieren, sondern in der Menge der Zellen, die extrahiert werden, die Tumorzellen anzureichern.

Man markiert für die DNA-Extraktion einen Präparateabschnitt, in dem größere Mengen Tumorzellen möglichst ohne Vermengung mit benignen Zellen oder Entzündungszellen gelagert sind. Eine Überlagerung der Tumorzellen ist kein Problem. Der prozentuale Anteil der Tumorzellen sollte angegeben werden, um bei Nachweis einer Mutation eine Aussage zur Allelfrequenz machen zu können (► Abb. 5.31, ► Abb. 5.32).

Für eine **FISH-Untersuchung** braucht man im Präparat mindestens 100 maligne Zellen, die gut ausgebreitet liegen, möglichst ohne Überlagerung und gut von benignen Zellen abgrenzbar. Die Markierung wird mit einem Stift auf die Rückseite des Objektträgers übertragen und das Präparat entdeckelt. Das mar-





**Abb. 5.32 Pulmonales Adenokarzinom.** Molekularpathologische Untersuchungen an einem zellreichen Sedimentausrich von Pleuraerguss. MGG, Obj. 20 $\times$ .

- a** Obere Markierung im dicken Präparateabschnitt für DNA-Extraktion (NGS), untere Markierung im dünnen Präparateabschnitt für FISH.
- b** Präparateabschnitt für DNA-Extraktion (NGS).
- c** Präparateabschnitt für FISH-Untersuchung.

kierte Areal wird dann mit der benötigten FISH-Sonde hybridisiert und am Fluoreszenzmikroskop beurteilt.

Für jede FISH-Untersuchung ist ein solches Areal im Präparat mit 100 gut ausgebreiteten, gut abgrenzbaren Zellen nötig. Falls genügend geeignete Präparate vorhanden sind, nimmt man pro FISH-Untersuchung einen eigenen Objektträger. Bei zellreichen, qualitativ hochwertigen Ausstrichen können auch mehrere FISH-Analysen am selben Objektträger durchgeführt werden, evtl. auch zusätzlich noch eine DNA-Extraktion für die Sequenzierung. Gerade bei Sedimentausrichen von Ergussflüssigkeit ist dies häufig möglich.

In Zukunft wird voraussichtlich das längere Überleben von Patienten mit fortgeschrittenen Malignomen dazu führen, dass immer häufiger im Verlauf erneut molekularpathologische Diagnostik durchgeführt werden soll. Falls ein maligner Erguss oder eine Metastase in einem peripheren, gut zugänglichen Lymphknoten vorliegt, ist es sinnvoll, die molekularpathologischen Untersuchungen dann aus leicht zugänglichem Material durchzuführen, statt jedes Mal erneut endoskopisch oder operativ eine Biopsie zu gewinnen.



# Kapitel 6

## Weiterführende Literatur

## 6 Weiterführende Literatur

- Davidson B, Firat P, Michael C. Serous Effusions. Etiology, Diagnosis, Prognosis and Therapy. 2nd. ed. New York: Springer; 2018
- DGHO. Onkopedia, das Leitlinienportal der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. <http://www.dgho.de/informationen/leitlinien>
- ELN. European LeukemiaNet. <http://www.leukemia-net.org/content/home/>
- Haferlach T, Hrsg. Labordiagnostik bei Leukämien und Lymphomen. 3. Aufl. Bremen, London, Boston: Uni-Med Verlag AG; 2011
- Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham E, Green A, eds. Postgraduate Haematology. 7. ed. Wiley-Blackwell; 2016
- Hoffbrand AV, Vyas P, Campo E et al., Color Atlas of Clinical Hematology, 5. ed. John Wiley & Sons; 2019
- Huret J-L, ed. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. <http://atlasgeneticsconco-logy.org/>
- Kayser F et al. Medizinische Mikrobiologie. Stuttgart: Thieme; 1993
- Kluge H, Wiczorek V et al., Hrsg. Atlas der praktischen Liquorzytologie. Stuttgart: Thieme; 2005
- Löffler H, Haferlach T. Hämatologische Erkrankungen. Atlas und diagnostisches Handbuch. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013
- Löffler H, Rastetter J, Haferlach T. Atlas der klinischen Hämatologie. 6. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2004
- Mitelman F, ed. The Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer. <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>
- Swerdlow S, Campo E, Lee Harris N et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017
- Thomas L, Hrsg. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Aufl. Frankfurt am Main: TH-Books GmbH; 2012
- Zeppa P, Cozzolino I. Lymph node FNC. Lymph Node Cytopathology and Extranodal Lymphoproliferative Processes. Basel: Karger; 2017

# Sachverzeichnis

## A

- Adenokarzinom 255
- Agglutination 201
- Agranulozytose 115
  - Diagnose 75
  - Differenzialdiagnose bei Zytopenie 207
  - infektinduzierte 116
  - Klassifikation 116
  - Knochenmark 116
  - medikamenteninduzierte 115-116
  - Pseudolymphozytose 115
- Alkoholschädigung, toxische 214
- ALL 139-143
- Allergie 174, 177
- Alloimmunthrombozytopenie, neonatale 227
- AML 125-129, 131-139
- Anämie 28, 182
  - aplastische 205, 207-208
  - Differenzialdiagnose 207
  - bimorphe 211
  - Diagnosegang 184
  - dyserythroetische kongenitale 204, 207
  - Einteilung 182, 184
  - Hämoglobingehalt, zellulärer, mittlerer 182
  - hämolytische 196
  - Differenzialdiagnose 214
  - Erythrozytenanomalie 199, 201, 203
  - Knochenmarkbefund 199
  - mikroangiopathische 210
  - Ursache 196
  - hyperchrome 211-212, 214
  - Differenzialdiagnose 214
  - hyperregeneratorische 182
  - hypochrome 182, 186, 189-190, 193, 195
  - infektiös-toxische 189-190
  - Knochenmarkzytologie 190
  - mit Hämolyse 193, 195
  - sideroachrestische 191
  - hyporegeneratorische 182
  - infektiös-toxische 190
  - Knochenmarkzytologie 190
  - makrozytäre 211
  - megaloblastäre 60, 74, 211-212, 214
  - Knochenmarkmorphologie 212
  - mikrozytäre 182
  - mit Hämolyse 193
  - normochrome 195-196, 199
  - Blutbild 205
  - hämolytische 196, 199
  - renale 203
  - perniziöse 212
  - refraktäre
    - mit Ringsideroblasten 152
    - mit Thrombozytose 152
  - Retikulozytenproduktionsindex 182
  - sekundäre 189-190, 193
  - Differenzialdiagnose 207
  - Knochenmarkübersicht 193
  - sideroachrestische 73, 191
- Anisozytose 189, 193, 212
- Anreicherungsverfahren, Zytologie 232
- Antikoagulation 38
- Antikörper, Immunzytologie 235
- Anulozyt 187
- Asbest 242
- Asplenie, funktionelle 195
- Aszites 236, 238-240
- Auerstäbchen 117-118, 132
- Autoimmunneutropenie 116
- Azurgranulation 52

## B

- B-CLL 100-104
- B-Lymphozyten 66
  - Funktion 19
  - knochenmarkabhängige, Funktion 20
- B-Lymphozytopoese 14
- B-Lymphozytose, persistierende, polyklonale 90
- B-Prolymphozytenleukämie 103
- B-Zell-Lymphozytose, monoklonale 103
- B-Zell-Neoplasie, reifzellige 90, 98
  - hochmaligne 98
  - niedrig-maligne 98
- B-Zelllymphom 95
  - splenisches 108, 110
- Basophile 18
  - Vermehrung 177
- Basophilenleukämie, akute 177
- Basophilie 177-178
  - Leukämie, chronische, myeloische 159, 165
  - myeloproliferatives Syndrom 176
  - Neoplasie, myeloproliferative 158
- Begleitneutropenie 117
- Berliner-Blau-Reaktion 78, 189, 234
  - Myelodysplastisches Syndrom 150
- Blackfan-Diamond-Anämie 204
- Blasten 54
- Blastenphase, lymphatische 165
- Blutausstrich 32-34, 70
  - Auswertung 33
  - Erythrozytenmorphologie 43
  - Färbung 33
  - Fixierung 33
  - Herstellung 32
  - Leukämiezellen 124
  - Retikulozytenzählung 27
  - Schnellfärbeverfahren 34
  - Versand 40
- Blutbild 19, 51
  - großes 24
  - kleines 24

- Leukämie, akute myeloische 134
- Messung 25
- peripheres 14
- Promyelozytenleukämie, akute 134
- Störgrößen 26
- Blutbildung
  - extramedulläre 48, 50
  - toxischer Einfluss 22
- Blutentnahme 23
  - kapilläre 23
  - venöse 24
- Blutgerinnung 20
- Blutkörperchen
  - rote 14
  - weiße 14
- Blutverlust, akuter 195
- Blutwerte, periphere 42
- Blutzellen
  - Funktion 19
  - mononukleäre 42
  - normale 48
  - polynukleäre 42
  - rund-ovale 84
  - Differenzialdiagnose 84
  - segmentierte 84
  - Differenzialdiagnose 84
- Blutzellenbildung
  - allergischer Prozess 22
  - autoimmuner Prozess 22
  - Differenzierungsstörung, maligne 22
  - Dysregulation 21
  - Regulation 21
  - Steigerung, kompensatorische 21
  - Substratmangel 21
  - Suppression 21
  - toxischer Einfluss 22
- Blutzellenvorstufe
  - rote reife 50–51
  - unreife 48
  - weiße
  - mittelreife 54
  - unreife 52
- Blutzellenvorstufe, teilungsfähige 15
- Blutzellenzahl 29
  - Normalwert 29

- Normbereich 29
- Referenzbereich 29
- Blutzellreihe 21
  - rote 204
  - weiße 84
- Burkitt-Lymphom 96, 98, 144

## C

- Cabot-Ring 216, 218
- CDA 204
- Charcot-Leyden-Kristalle 60
- Chromosomenanalyse 41, 45
- Chromosomenbänderungsanalyse 45
- CLL 100–104
- CML 46, 157–166
- CMML 117–120
- Common-ALL 91, 139, 143–144

## D

- Dicker-Tropfen-Präparat 34
- Differenzialblutbild 32–34, 42
  - Indikation 36
  - manuelles, Indikation 42
  - mikroskopisches 36
- DLBCL 95–96, 245–246
- DNA-Extraktion 260
- Döhle-Körperchen 56, 59–60
- Drumstick (Kernanhang) 59–60
- Dyserythropoese 138, 150
- Dysgranulopoese 138
- Dysmegakaryopoese 138

## E

- EBUS-TBNA 232, 253
- EBV-Infekt 88
- EDTA-Blut 223
- EDTA-Knochenmarkpräparat 35, 38
- EDTA-Röhrchen 24
- Effusionslymphom 246
- Eisenbilanzstörung 21
- Eisenfärbung 78
  - Erythropoese 78
  - Knochenmarkzytologie 76
  - Ringsideroblasten 153

- Eisenkonzentration im Serum 186
- Eisenmangel 78
  - Zellbild 187
- Eisenmangelanämie 186–187, 189
  - Charakteristika 190
  - Knochenmarkzytologie 189
- Eisenutilisationsstörung 78
- Ekchymose 223
- endobronchial ultraschall-gesteuerte transbronchiale Nadelaspiration 232
- Eosinophile 60
  - Vermehrung 174
- Eosinophilenleukämie, chronische 176
- Eosinophilie 62, 174, 176–177
  - Allergie 174
  - chronische 177
  - idiopathisches hypereosinophiles Syndrom 176
  - Leukämie, akute, myeloische 176
  - Leukämie, chronische, myeloische 165
  - maligne hämolytische Erkrankung 176
  - Neoplasie, myeloproliferative 158, 176
  - paraneoplastische 174
  - Parasitenbefall 174
  - reaktive 174
  - T-Zelllymphome, hochmaligne 176
  - Ursache 174
- Epstein-Barr-Virus-Infektion 87
- Erythroblasten
  - basophile 48, 51, 172
  - Knochenmarkkarzinose 208
  - orthochromatische 50–51
  - polychromatische 50–52
- Erythroblastenmitose 51
- Erythroblastopenie 204
  - erworbene 204
  - hereditäre 204
  - Knochenmarkzytologie 207
- Erythroleukämie, akute 136
- Erythron 197

Erythropoese 14, 51

- Aplasie, isolierte 204–205, 207
- dysplastische 136, 152
- Eisenfärbung 78
- fehlende 205
- gesteigerte 152, 197, 199, 204
- bei Erythrozytose, sekundärer 166
- Linksverschiebung 73
- megaloblastäre 73
- megaloblastoide 140
- Rechtsverschiebung 73
- Retikulozytenproduktionsindex 28
- verminderte 163, 204
- Zellqualität 73
- Zellverteilung 73

Erythropoese-Granulopoese-Verhältnis 190

Erythrozyten 14

- Cabot-Ring 216
- Färbeartefakt 216
- Fixationsartefakt 216
- Funktion 20
- Hb-Gehalt als Einteilungsprinzip 182
- Jolly-Körperchen 216
- neugebildete 199
- polychromatische 51, 195, 216
- Schüffner-Tüpfelung 220
- Tüpfelung, basophile 189, 214, 216
- Thalassämie 193

Erythrozytenanomalie 199, 201, 203

Erythrozytenbestimmung 28

Erythrozyteneinschlüsse 214, 216, 218, 220

Erythrozytenmorphologie

- Anämie, sekundäre 193
- Blutausschlag 43
- Eisenmangelanämie 189

Erythrozytose, sekundäre 166, 222–223

- Differenzialdiagnose zu Polycythaemia vera 168
- Knochenmarkanalyse 168

- Ursache 168

Esterase-Reaktion

- ALL-Klassifikation 139
- Leukämie, akute myeloische 134, 136
- Monozytopenie 64

EUS-FNA 254

## F

Faggot Cells 125, 132, 134

Färbeverfahren 234

Feinnadelaspiration 254

Ferritinkonzentration 78

- im Serum 186

Fibroblasten, Knochenmarkstroma 81

FISH 259–260

FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) 45, 259

FISH-Technik 46

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung 45, 259

- Antikoagulans 38

Folsäuremangel 21, 229

- Anämie, hyperchrome 212
- Ursache 212

Folsäuremangelzeichen 199

Fragmentozytose 201, 203

Fuchs-Rosenthal-Kammer 24

## G

Gametozyten 220

Gammopathie

- monoklonale 110–111
- Differenzialdiagnose 111
- unklare Signifikanz 111
- symptomatische 111

Gendagnostik 45

Genveränderung 259

Gewebsbasophile 62

Gewebsmastzellen 62, 178

Giemsa-Färbung 34

Giemsa-Lösung 34

Gram-Färbung 234

Granula

- kugelförmige 62
- spezifische 54

Granulation

- spezielle 59
- toxische 56, 59–60, 154
- verminderte 59

Granulopoese 14–15, 52, 75

- Linksverschiebung 163
- Reizerscheinung 112
- Substratmangel 21

Granulozyten

- Abbauförmigkeit 59–60
- Abbauförmigkeit 60
- basophile 62, 174
- Funktion 18–19
- eosinophile 60, 62, 174
- abnorme 134
- Funktion 18–19
- Knochenmark 60
- Vermehrung 62
- jugendliche 54
- Kernanhang 59
- Kernanomalie 59
- Kernreifung 15
- neutrophile 56, 62
- Anhänge 59
- neutrophile segmentkernige 18, 49, 52, 54, 56, 58
- Abbauförmigkeit 60
- Funktion 18
- übersegmentierte 60
- neutrophile stabkernige 56
- neutrophile segmentkernige, Funktion 19
- neutrophile stabkernige, Funktion 19
- pelgroid 59
- sehr große 60
- unreife 15
- Kernaufbau 15

Granulozytopenie

- Lymphozytose, relative 85
- Pseudolymphozytose 115

Granulozytopenie

- Linksverschiebung 75
- Rechtsverschiebung 75

Grocott-Färbung 234

Gumprecht'scher Kernschatten 100

## H

- Haarzelleukämie 94, 108
- Haarzelleukämie-Variante 94, 110
- Hämatologieautomat 24, 28
- Hämatopoese, Zellelemente 48, 50, 52, 54, 56, 59–60, 64, 66, 69–70
- Hämatoxylin-Eosin-Färbung 234
- Hämoglobin A2 (HbA2) 193
- Hämoglobin S (HbS) 201
- Hämoglobingehalt, zellulärer, mittlerer, Anämieeinteilung 182
- Hämoglobinopathie 201
- Hämolyse 195
  - extrakorpuskuläre, Ursache 197
  - kompensierte 196
  - korpuskuläre, Ursache 196
  - mikroangiopathische 197
- HCL 108
- Heinz-Innenkörper 216
- HEMPAS-Antigen 204
- Heparin-Knochenmarkpräparat 38
- Hepatitis, Lymphozytentransformation 87
- Hodgkin-Lymphom 99, 252–253
- Howell-Jolly-Körper 216
- Hypereosinophiles Syndrom 176
- Hyperplasie 249
- Hypersplenismus 197
  - Thrombozytopenie 228
- Hypogranulation 59

## I

- Immunozytom 104
- Immunphänotypisierung 44
  - Antikoagulans 38
  - Leukämie, akute, lymphitische 139
- Immunthrombozytopenie 224–225
- Immunzytologie 235

- Impedanzmethode 25
- Infekt
  - bakterieller, Blutbild 154
  - lymphotroper 87
  - viraler 88
- Thrombozytopenie 229

## J

- Jolly-Körperchen 195, 216

## K

- Kapillarblutentnahme 23
- Karyorrhexis 138
- Karzinom 238, 241–242
  - kleinzellig-neuroendokrines 255
  - Plattenepithel- 257–258
- Kernchromatinstruktur 15
- Kernreifungsstörung 146
- Kernschatten 103
  - Gumprecht'scher 100
- Kiel Klassifikation 90
- Killerzellen, natürliche, Funktion 20
- Knochenmark
  - Einzelzellanalyse 72
  - Erythropoese-Leukozytopoese-Verhältnis 73
  - Funktionsstörung 22
  - Grundgerüst 81
  - Lymphozytenvermehrung 76
  - normales 76
  - Plasmazellenvermehrung 76
  - Zelldichte 73
  - gesteigerte 73
  - verminderte 73
  - Zellzusammensetzung 72–73, 75–77, 79, 81
  - Zytochemie 75
- Knochenmarkabrollpräparat 40
- Knochenmarkanalyse 72
  - Indikation 36–37, 43
- Knochenmarkaplasie 204–205, 207–208
- Knochenmarkaspiration 35
  - Indikation 36

- Knochenmarkausstrich 34, 39, 70
  - morphologische Beurteilung 73, 75–77
  - Versand 40
- Knochenmarkbefund, normaler 76
- Knochenmarkbiopsie, Indikation 36
- Knochenmarkhistologie
  - Indikation 43
  - Schwerpunkt 43
- Knochenmarkhistopathologie 35, 38, 43
- Knochenmarkkarzinose 208
- Knochenmarkpräparat
  - Anfertigung 38
  - Chromosomenanalyse 41
  - Färbung, zytochemische 39
  - Versand 40
- Knochenmarkpunktion 34–35, 39–40
  - Punktionsort 34
- Knochenmarkquetschpräparat 39
- Knochenmarkstanze 39
  - Versand 40
- Knochenmarkstroma 81
  - Zellen 78–79, 81
- Knochenmarksuppression 195
- Knochenmarkzytologie 35, 38, 75
  - chronische Phase 163
  - Eisenfärbung 76
- Knochenmarkzytomorphologie 43
- Körperhöhlenerguss
  - benigner 236
  - maligner 238
  - Zytologie 232, 236
- Kugelzellanämie 199

## L

- Large granulated Lymphocytes 88
- Leukämie
  - akute 122–143
  - Blutbild 122, 124
  - Charakteristika 130



- Diagnosegang 124–125
- Differenzialdiagnose 130
- Differenzierung, morphologisch-zytochemische 125
- Klassifizierung 125, 128–130
- lymphatische 129, 139–140, 142–143
- lymphatische, Charakterisierung, genetische 140
- lymphatische, Immunphänotypisierung 139
- lymphatische, Klassifikation, immunologische 143
- lymphatische, WHO-Klassifikation 99
- myeloische 125, 126–129, 131–139, 227
- myeloische, hypoplastische 140
- myeloische, hypozelluläre 139
- myeloische, mit Dysplasie 140
- myeloische, mit Myelodysplasie 138
- myeloische, WHO-Klassifikation 125–129, 131
- myelomonozytäre 134
- WHO-Klassifikation 122–123
- chronische 123
- lymphatische 100–101, 103–104
- lymphatische, Charakteristika 101
- lymphatische, Knochenmarkzytologie 103
- myeloische, BCR-ABL1-positive 157–166
- myeloische, Blastenphase 165
- myeloische, Blutbild 159, 161
- myeloische, Charakteristika 159
- myeloische, Diagnosegang 159
- myeloische, Differenzialdiagnose 159
- myeloische, Knochenmarkanalyse 161
- myeloische, Knochenmarkpunktion 165
- myeloische, Knochenmarkzytologie 165
- myeloische, Progression 163
- myeloische, Verlaufsdiagnostik 163
- myeloische, WHO-Klassifikation 117
- myelomonozytäre 117–118, 146
- myelomonozytäre, Blutbild 146
- myelomonozytäre, Zytogenetik 118
- lymphoide Vorläufer-B-zell-Neoplasien, WHO-Einteilung 142
- Leukozyten 14, 84
- Linksverschiebung 15
- ohne Leukozytose 154
- reaktive 154
- reaktive, Ursache 156
- Verteilung 15
- Zelltyp, Differenzialdiagnose 84
- Leukozytenphosphatasefärbung, alkalische 56
- Leukozytenzahl 84
- Leukozytopenie 84
- Leukozytose 84
- mit Linksverschiebung, chronische myeloische Leukämie 158
- Überwiegen polynukleärer, segmentierter 153–154, 156–157, 161, 163, 165–166, 170, 174, 176–178
- LGL (Large granulated Lymphocytes) 88
- Linksverschiebung
- Granulozytopenie 75
- Leukämie, chronische, myeloische 159
- Leukozyten 154, 156
- reaktive 154
- Ursache 156
- Liquor 246
- Zytologie 232
- Lymphadenitis 250
- Lymphadenopathie 41
- Lymphatische Systemerkrankungen 90–115, 144
- Lymphknoten 248
- Zytologie 232
- Lymphknotenmetastase 254
- Lymphknotenpunktion 41
- Lymphom 111, 244–246, 250–252
- B-Zell- 251
- Diagnostik 99
- fakultativ leukämisches 106
- follikuläres 93, 106, 244–245, 251
- hochmalignes 98
- WHO-Klassifikation 90
- Hodgkin- 252–253
- Knochenmarkinfiltration 210
- lymphoblastisches, WHO-Klassifikation 99
- lymphoplasmazytisches 104
- lymphozytisches 103
- malignes 250–253
- Mantelzell- 251
- Oberflächen-Marker-Expression 99
- reifzelliges, Oberflächenmarker 100
- splenomegales 108
- Lymphozyten 51, 66, 68–69
- atypische, vermutlich reaktiv 85
- azurgranulierte 64
- bei Neugeborenen 69
- Differenzierungsreihe 99
- Funktion 19
- gereizte 85
- granuliert 69, 88
- Kernaufbau 15
- Morphologie 67
- morphologisch unauffällige 85
- normale, Variationsbreite 69
- Oberflächenmarker 100
- plasmazytoide 67

- Reifungsprozess 67
- transformierte 85
- vermehrte, im Knochenmark 76
- Vermehrung, absolute 67
- Verminderung 67
- Lymphozytenpopulation, im peripheren Blut 66
- Lymphozytopenie 67
- Lymphozytopoese 14
- Lymphozytose 67
- persistierende 90
- reaktive 85, 87–88

## M

- Makrogametozyten 220
- Makrophagen, Knochenmarkstroma 81
- Malaria
  - Blutbild 218, 220
  - Erregermorphologie 220
  - Nachweis 218
- Malaria quartana 222
- Malaria tertiana 220, 222
- Malaria tropica 222
- Malariiformen 220, 222
  - Leitcharakteristika, morphologische 220
- Malariaplasmodien 218
  - Blutausschlag 34
  - Blutbild 220
- Mantelzelllymphom 92, 106, 251
- Marginalzonenlymphom 92–93, 106
- Mastozytose 174, 178
  - WHO-Klassifikation 178
- Mastzellleukämie 179
- Mastzellsarkom 179
- Materialgewinnung, Zytologie 232
- Mature B-Cell Neoplasms 90
- Mature T-Cell Neoplasms 90
- May-Grünwald-Giemsa-Färbung 234
- May-Hegglin-Anomalie 230
  - Granulozyten 60
- Megakaryoblastenleukämie, akute 138

- Megakaryopoese 14
  - bei Polycythaemia vera 166
- Megakaryozyten 69–70
  - hyperlobulierte 166
  - im Blut 69
  - vermehrte 76
  - verminderte 76
- Megaloblasten 212
- Melanom 257–258
- Meningeosis carcinomatosa 248
- Meningeosis lymphomatosa 248
- Meningitis 247
  - Kryptokokken- 247
- Merozoiten 220
- Mesotheliom 242
- Metamyelozyten 49, 52, 54
- Metastase 253
  - Lymphknoten 254
- MGG-Färbung 234
- Mikroangiopathie 228
- Mikrogametozyten 220
- Mikromegakaryozyten 163
- Mikrosphärozyten 203
- Mikrosphärozytose 199
- Molekulargenetik 46
- Molekularpathologie 259–260
- Monoblastenleukämie 134, 136
- Mononukleose 88
  - infektiöse 87–88, 90
- Monozyten 64, 146
  - Funktion 19
- Monozytenleukämie, akute 136
  - WHO-Klassifikation 134
- Monozytopoese 64
- Monozytose 66, 117–118
  - reaktive 118
- Moulding 240, 255
- MPN 156
- Mutationsnachweis 46
- Myeloblasten 15, 49, 52, 165
- Myeloblastenleukämie, akute 131
- Myelodysplastisches Syndrom 146, 148, 150, 152, 214, 227
  - Differenzialdiagnose 214
  - Kennzeichen 146
  - Knochenmarkdiagnostik 150

- Myelofibrose, primäre 168–170
  - Blutbild 170
  - Charakteristika 170
  - Differenzialdiagnose 158
- Myeloperoxidasefärbung 56, 126, 132
- Myeloproliferative Erkrankung 176
- Myeloproliferative Neoplasie 156–158
  - BCR-ABL1-negative 166–173
  - Differenzialdiagnose 158
- Myeloproliferatives Syndrom 50
- Myelozyten 54

## N

- Nadelaspiration, transbronchiale 253
- Neoplasie
  - hämatologische 177
  - Thrombozytopenie 229
  - lymphatische 90, 98
  - WHO-Klassifikation 90, 98
  - myelodysplastische, WHO-Klassifikation 120
  - myeloproliferative, WHO-Klassifikation 120
  - PDGFRA-, PDGFRB-, FGFR1-Rearrangements 176
- Neutropenie 115
  - Klassifikation 116
  - kongenitale 117
  - Pseudolymphozytose 115
- Neutrophilie
  - ohne Linksverschiebung 153
  - Ursache 153
- Next Generation Sequencing 46, 259
- NGS 259
- Niereninsuffizienz 203
- NK-Zellen 66
  - Funktion 19
- NK-Zelllymphom 97
- NK-Zellneoplasie, reifzellige 99

## O

- Osteoblasten 79
- Knochenmarkstroma 81
- Osteoklasten 79, 81

## P

- Papanicolaou-Färbung 234
- Pappenheim-Färbung 33, 199, 234
- Parasitenbefall 174
- Parvovirus-B19-Infektion 207
- PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion) 46
- PCR-Technik 46
  - Antikoagulans 38
- Pelger-Anomalie 59
- Perikarderguss 236
- Peroxidasedefekt 75
- Peroxidasereaktion 125
  - Leukämie, akute myeloische 136
  - negative 125
- Pfeiffer-Zelle 88
- Plasmazellen 66
  - doppelkernige 115
  - vermehrte, im Knochenmark 76
- Plasmazellmyelom 94, 98, 110–112, 115
  - Differenzialdiagnose 115
  - Morphologie 113
  - Stadieneinteilung 113
  - symptomatisches, WHO-Klassifikation 112
- Plasmazellneoplasie 94
- Plasmodieninfektion 220
- Plasmodium vivax 218
  - erythrozytäre Phasen 220
- Plasmozytom 95
- Plasmozytom, Knochenmarkinfiltration 210
- Plasmozytose, reaktive 112
- Plattenepithelkarzinom 256, 258
- Pleuraerguss 236–237
- Pleuramesotheliom 242–244
- PMF 168
- Poikilozytose 189, 193

- Polychromasie 189, 193
  - Polycythaemia vera 166
    - Diagnosekriterien 168
    - Differenzialdiagnose 158
    - Differenzialdiagnose zu Erythrozytose, sekundäre 168
    - Knochenmarkanalyse 168
    - Knochenmarkmorphologie 166
  - Polyglobulie 222–223
  - Polymerase-Ketten-Reaktion 46
    - konventionelle 46
    - schmelzpunktbasierte 46
  - Posttransfusionelle Purpura 227
  - PPBL (Persistierende polyklonale B-Lymphozytose) 90
  - Precursor lymphoid Neoplasms 90
  - Proerythroblasten 48–49
    - vakuolisierte 214
  - Polymphozytenleukämie 104
  - Promonozyten 136
  - Promyelozyten 15, 49, 52, 146
    - atypische 125
  - Promyelozytenleukämie, akute 134
  - Pseudo-Gaucher-Zelle 163
  - Pseudo-Pelger-Anomalie 59
  - Pseudo-Pelger-Zelle 146
    - brillenförmige 60
  - Pseudolymphozytose 115–116
  - Pseudothrombozytopenie 70, 225
  - Punctio sicca 40
  - Pure Red Cell Aplasie 204
    - Thymom-assoziierte 205
  - Purpura, thrombozytopenische thrombotische 228
  - Pyridoxinmangel 212
  - PZM 112
- ## R
- Racket (Kernanhang) 59
  - Real-Time-PCR 46
  - Rechtsverschiebung, Granulozytopoese 75
  - Reizzustand, lymphatischer 85, 87
    - Differenzialdiagnosen 88
  - Resterkrankung, minimale 44, 46
  - Retikulozyten 27, 50, 182
    - Reifungszeit 28
  - Retikulozytenkrise 182
  - Retikulozytenmessung, automatisierte 27
  - Retikulozytenproduktionsindex 28
  - Retikulozytenzählung 27
  - Retikulumzellen
    - fibroblastische 78
    - histiozytäre 79
  - Richter-Syndrom 104, 246
  - Riesen-Proerythroblast 207
  - Riesenthrombozyt 225
  - Ringsideroblasten 78, 150, 191
    - Eisenfärbung 153
  - RPI (Retikulozytenproduktionsindex) 28
- ## S
- Sarkoidose 250
  - Sarkom 257
  - Schistozytose 203
  - Schizonten 220
  - Schüffner-Tüpfelung 220
  - Sepsis 60
    - Blutbild 154
  - Sessile Nodule (Kernanhang) 59
  - Sézary-Syndrom 99, 104
  - Sichelzellanämie 201, 203
  - Sichelzelltest 203
  - Sideroblasten 78
  - Smoldering Myeloma 113
  - Spina iliaca posterior superior, Knochenmarkpunktion 35
  - Splenomegalie 108
  - Stammzelle 14
    - myeloide 14
    - pluripotente 14
  - Stomatozyten 203
  - Stomatozytose 201
  - Stufenplan, diagnostischer 42–43, 45
  - Supravitalblaufärbung 199

## T

- T-Lymphozyten 66
  - Funktion 19–20
- T-Lymphozytopoese 14
- T-Zell-Neoplasie, reifzellige 90, 99
- T-Zell-Prolymphozytenleukämie 104
- T-Zelllymphom 97
- TBNA-Untersuchungen 253
- Thalassämie 193, 195
  - major 195
  - minor 195
- Thrombopoese, Substratmangel 21
- Thrombozyten 69–70
  - Formanomalie 227
  - Funktion 20
- Thrombozytenaggregat 70
- Thrombozytenstörungen 223
- Thrombozythämie, essenzielle 172, 230
  - Blutbild 172
  - Diagnosekriterien 172
  - Differenzialdiagnose 158
  - Knochenmarkzytologie 172
- Thrombozytopenie 146, 225, 227–229
  - amegakaryozytäre 230
  - bei Mikroangiopathie 228
  - Blutbild 225
  - durch vermehrten Verbrauch 223
  - durch verminderte Zellproduktion 229
  - Formen 225

- heparininduzierte 227
- Hypersplenismus 228
- Knochenmarkmorphologie 227
- schwangerschaftsassozierte 228
- Thrombozytopoese 14
- Thrombozytose 230
  - reaktive 230
- Transferrinkonzentration im Serum 186
- Trophozoiten 220
- Tüpfelung, basophile 189, 214, 216
  - Anämie, infektiös-toxische 189
  - Anämie, sekundäre 191, 193
  - myelodysplastisches Syndrom 214
  - Thalassämie 193, 195

## U

- Überempfindlichkeitsreaktion, medikamenteninduzierte 174

## V

- Verbrauchsperniziosa 197
- Virozyten 85, 88
- Vitamin-B12-Mangel 21, 229
  - Ursache 212
- Vorläufer-Neoplasie, lymphatische 98
  - WHO-Klassifikation 99

## W

- WHO-Klassifikation
  - Burkitt-Lymphom 98
  - Haarzelleukämie 110
  - Leukämie, chronische
    - lymphatische 100
    - myeloische 117
  - Lymphom, lymphoblastisches 99
  - Neoplasie
    - lymphatische 90, 98
    - myelodysplastische 120
  - Plasmazellmyelom 112
- Wiskott-Aldrich-Syndrom 230

## Z

- Zell-Neoplasie
  - dendritische 99
  - histozytische 99
- Zellen
  - blastäre 88
  - neutrophile, reife 56
- Zellkern 15
- Zellsysteme 14–15, 19–20
- Ziehl-Neelsen-Färbung 234
- Zitrat-Knochenmarkpräparat 38
- Zytochemie 75
- Zytogenetik 45
  - Antikoagulans 38
- Zytomegalie-Virusinfektion 87
- Zytopenie, Differenzialdiagnose 207