

*Seminar*

# Hämatologische Neoplasiediagnostik im peripheren Blut

*Teil 1*

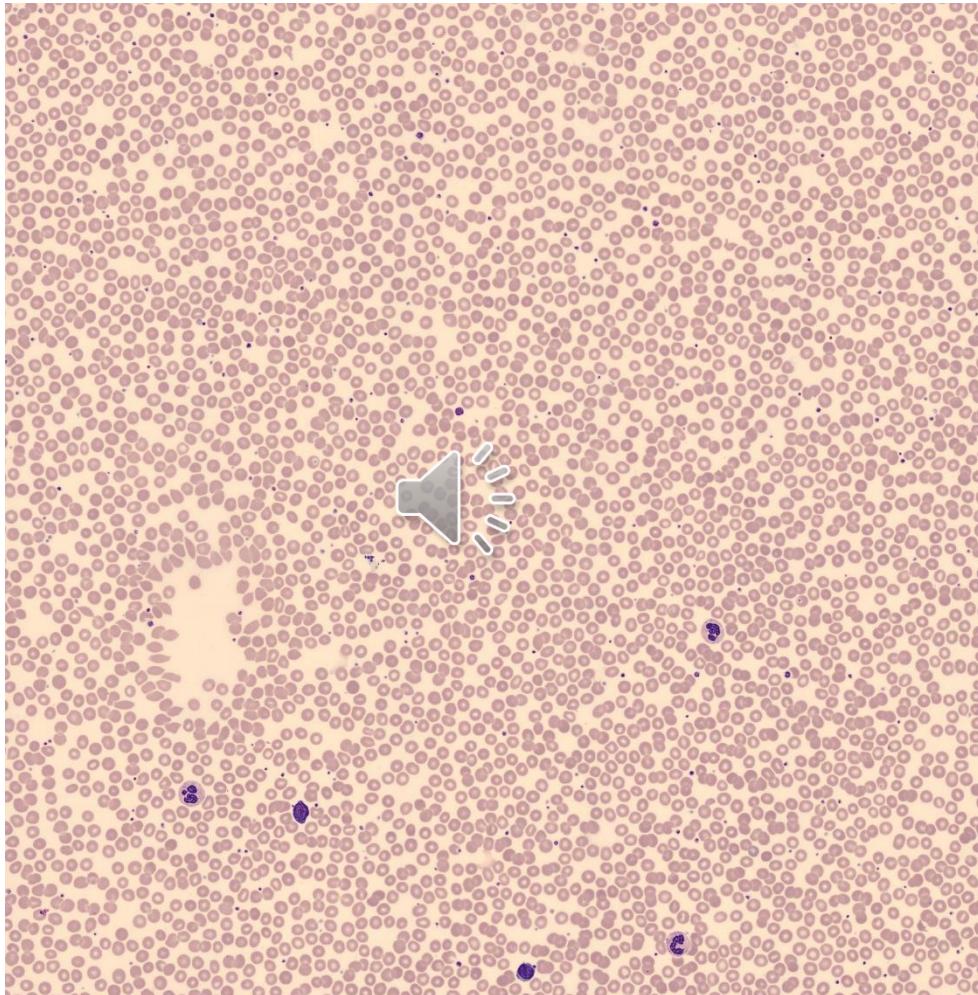


D. Boychev

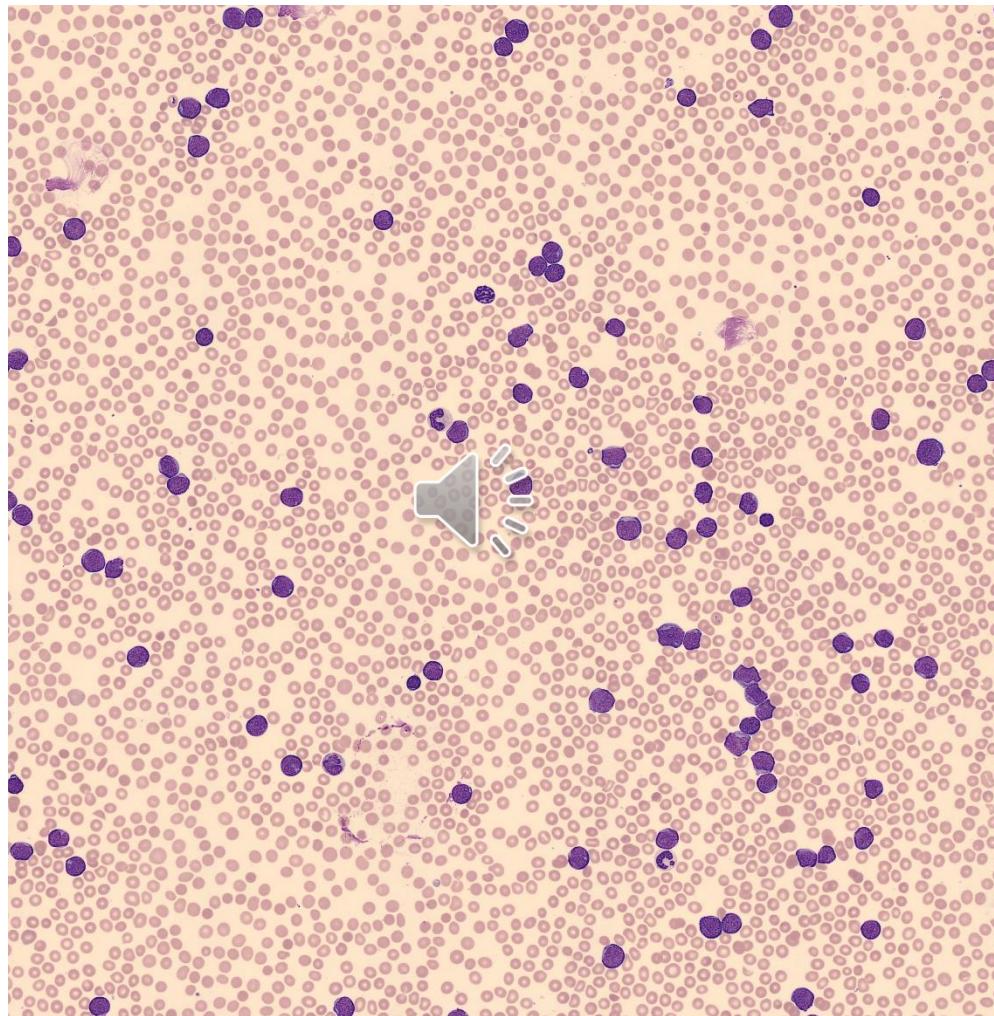
## Ziele dieses Seminars

- Grober Überblick der diagnostischen Seite der Hämato-Onkologie
- Differenzierung zwischen reaktiven vs malignen Blutbildveränderungen
- Unterschiede chronische vs akute Leukämie erkennen können



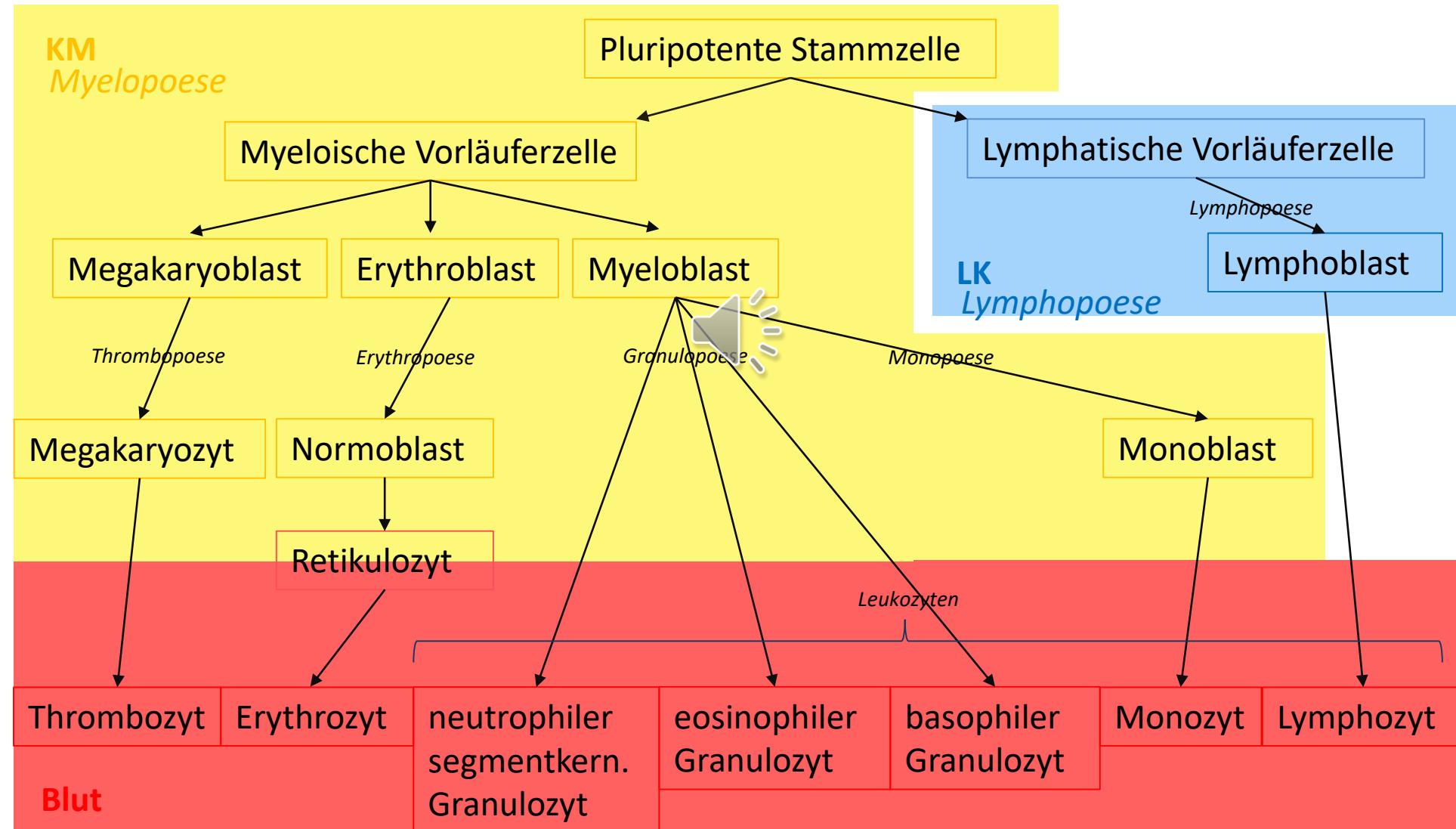


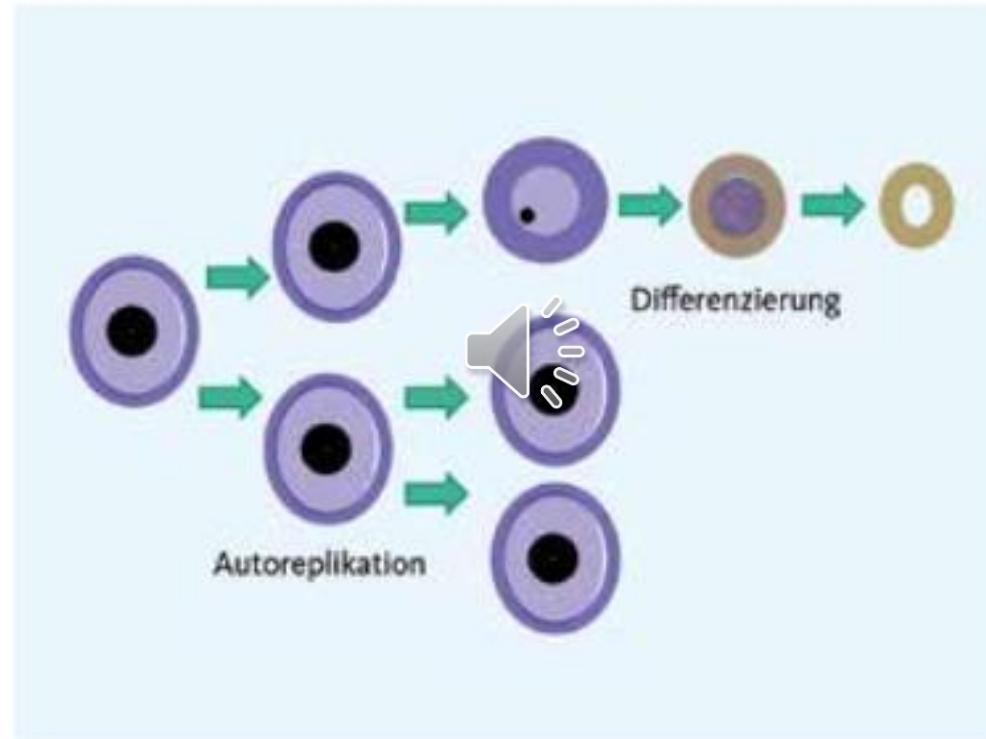
Normales Blutbild

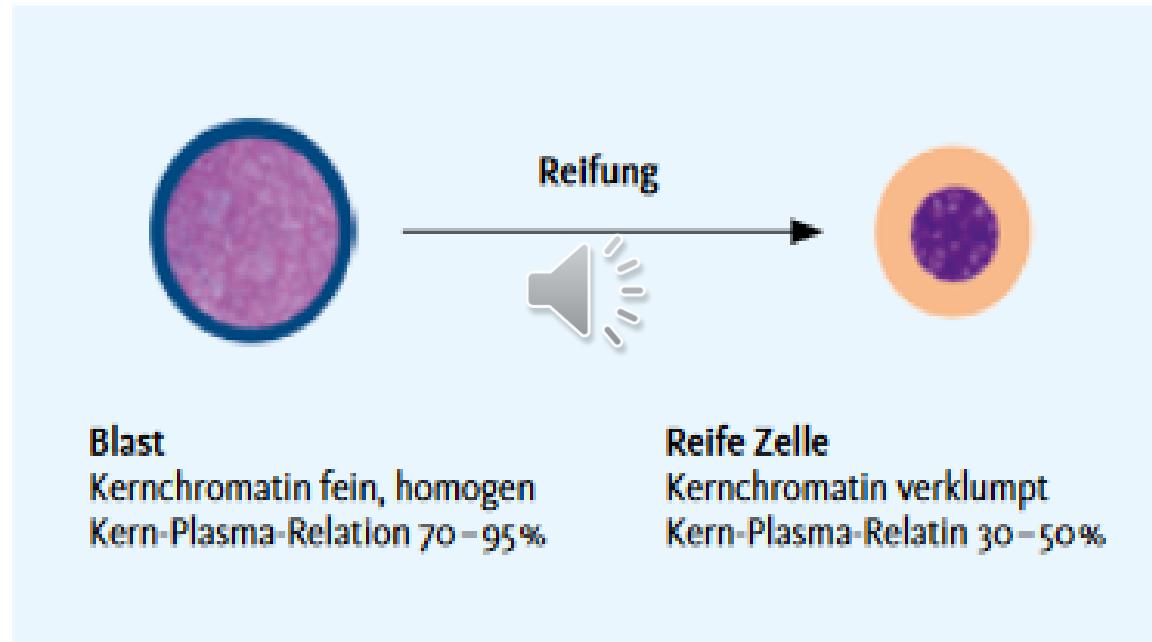


Akute Leukämie

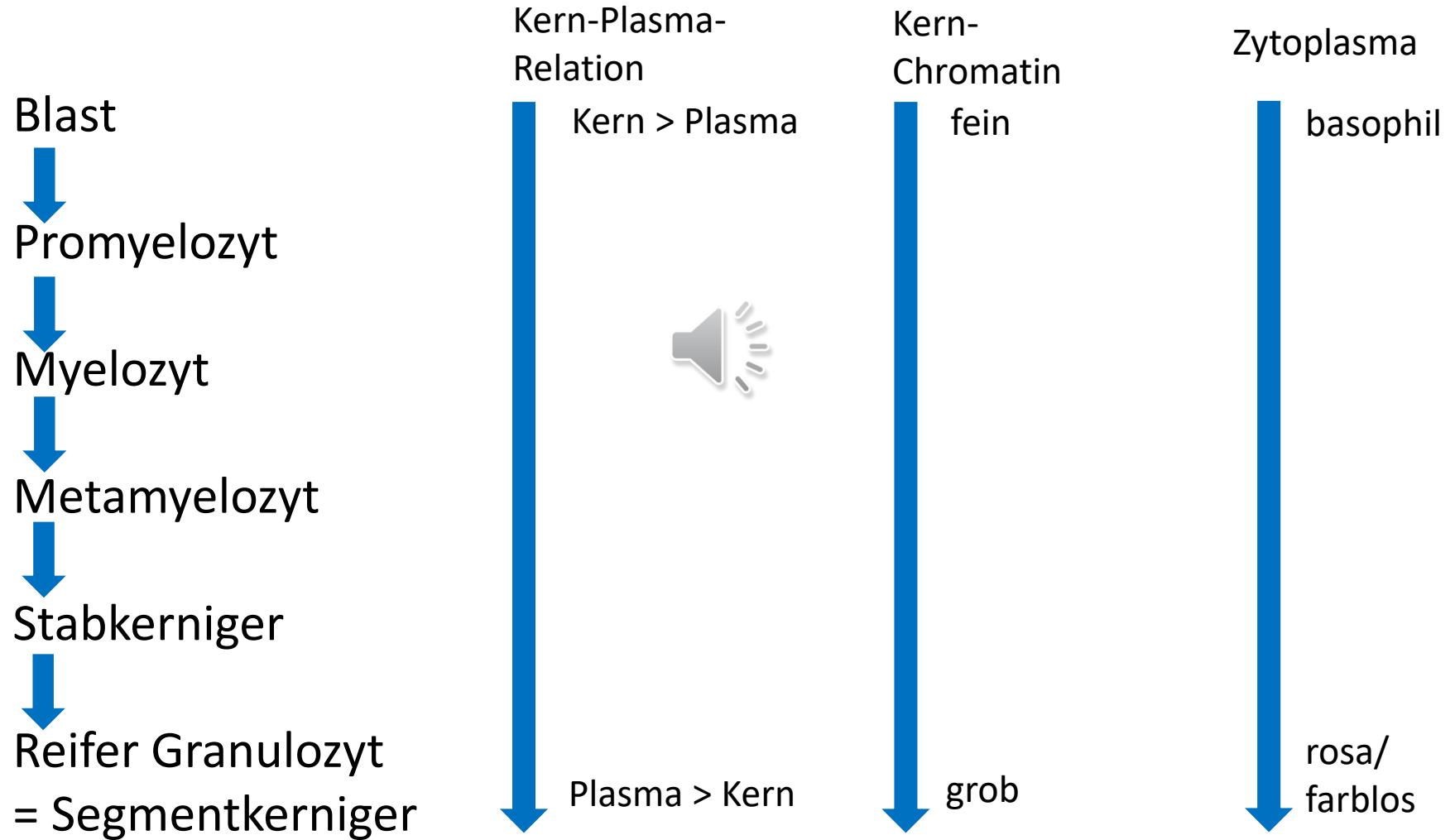
## Hämatopoese (vereinfacht)

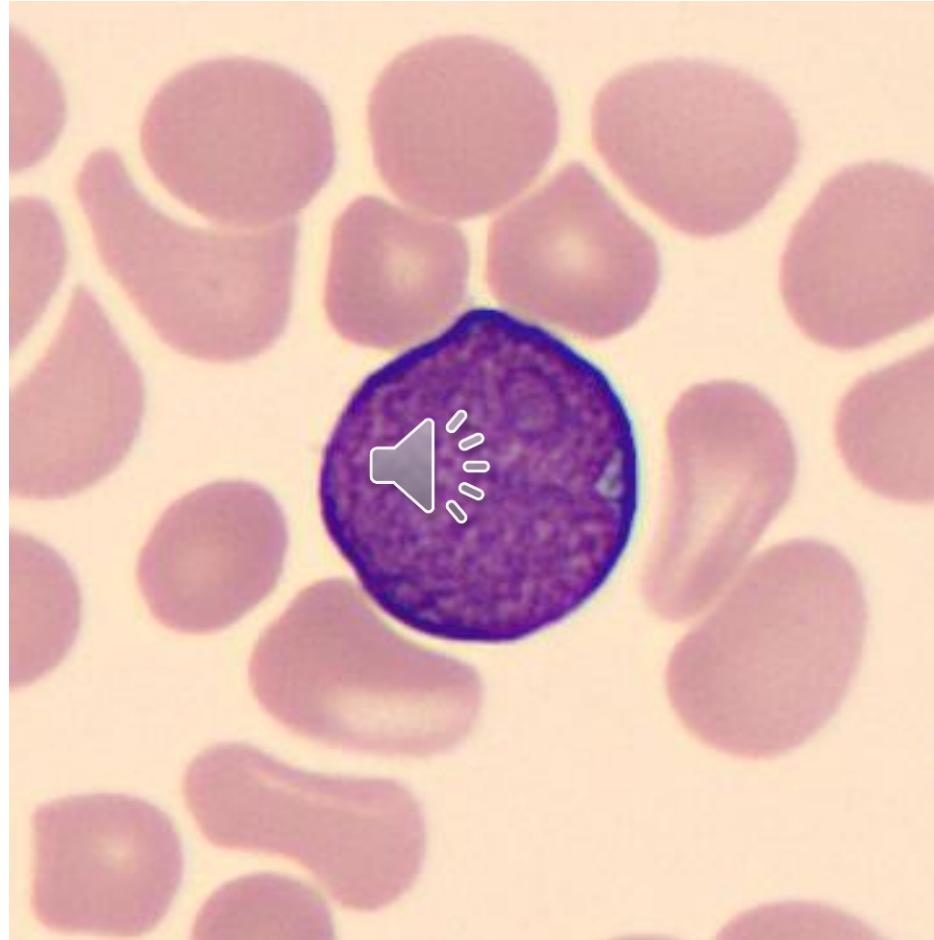






# Granulopoese





Akute Leukämie

## Blasten in der panoptischen Pappenheimfärbung [7]

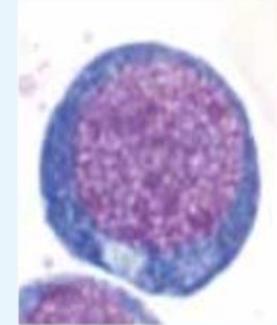


Bild 1  
Proerythroblast;  
Größe 14–18 µm,  
K-P-R 70 %, Zytos-  
plasma tief basophil,  
Golgi-Zone



Bild 2  
Myeloblast;  
Größe 14–16 µm,  
K-P-R 80 %,  
Zytoplasma hell  
basophil



Bild 3  
Lymphoblast;  
Größe: 14–16 µm,  
K-P-R 90 %,  
schmales Zytoplasma,  
mittel basophil



Bild 4  
Monoblast;  
Größe: 14–18 µm,  
K-P-R 70 %,  
Kernlappung +/-,  
Zytoplasma basophil



Bild 5  
Megakaryoblast;  
Größe bis 150 µm,  
K-P-R 80 %,  
tief basophiles Zytos-  
plasma, Vakuolen +/-



## Gründe für ein Vorkommen von Blasten im peripheren Blut

Reaktiv	Maligne
Schwere bakterielle Infektionen, Sepsis	Akute Leukämien (AML, ALL, AUL)
Behandlung mit Wachstumsfaktoren (G-CSF)	Myeloproliferative Neoplasien (CML, PMF)
Regeneration nach Chemotherapie	Myelodysplastische Syndrome (RAEB 1 und 2)
Virusinfektionen (Mononukleose)	MDS/MPN-Overlap Syndrome (CMML 1 und 2)
Knochenmarkkarzinose	Aggressive Lymphome der B- und T-Zell-Reihe

# Teil 2

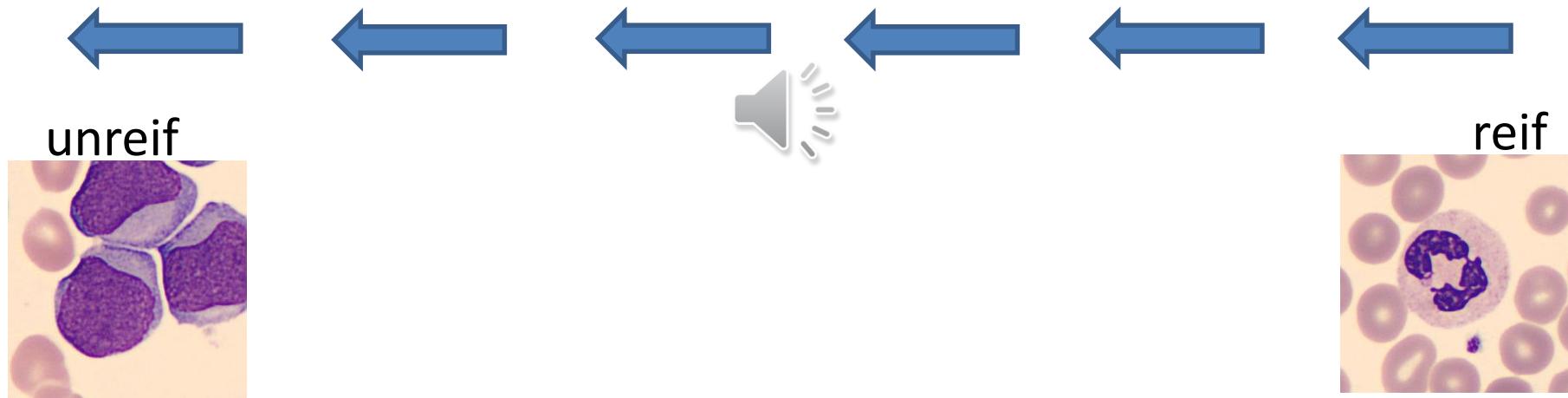
## Reaktive vs pathologische Leukozytose

## Fragen:

- Welche Leukozyten können **physiologisch**erweise / **reakтив** im peripheren Blutbild vorkommen?
- Welche Leukozyten können **pathologisch**erweise im peripheren Blutbild vorkommen?

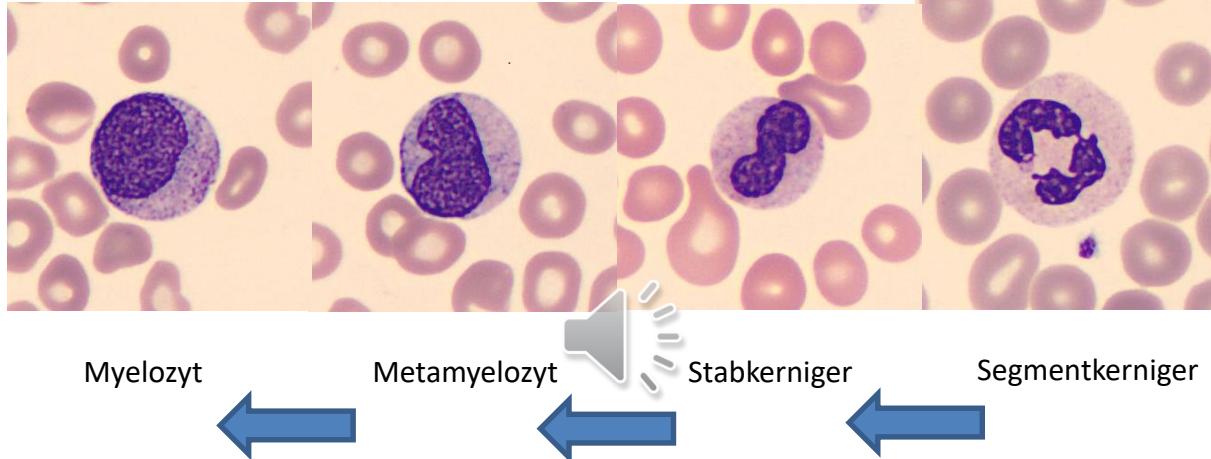


# Linksverschiebung



- Auftreten von Leukozytenvorläufern im peripheren Blut

# Reaktive Linksverschiebung



- im Rahmen von Infektionen:  
Leukozyten sind zwar noch nicht vollständig ausgereift, jedoch bereits soweit differenziert, dass sie Abwehrfunktionen übernehmen können
- im peripheren BB Auftreten von undifferenzierten Vorstufen **bis zum Myelozyten** möglich
- häufig Anzahl der **Stabkernigen** erhöht

# Pathologische Linksverschiebung

- Auftreten von noch undifferenzierteren (im Vgl. zu reaktiver LV) Vorstufen (**bis zum Blasten**) im peripheren BB
- zwei Formen:

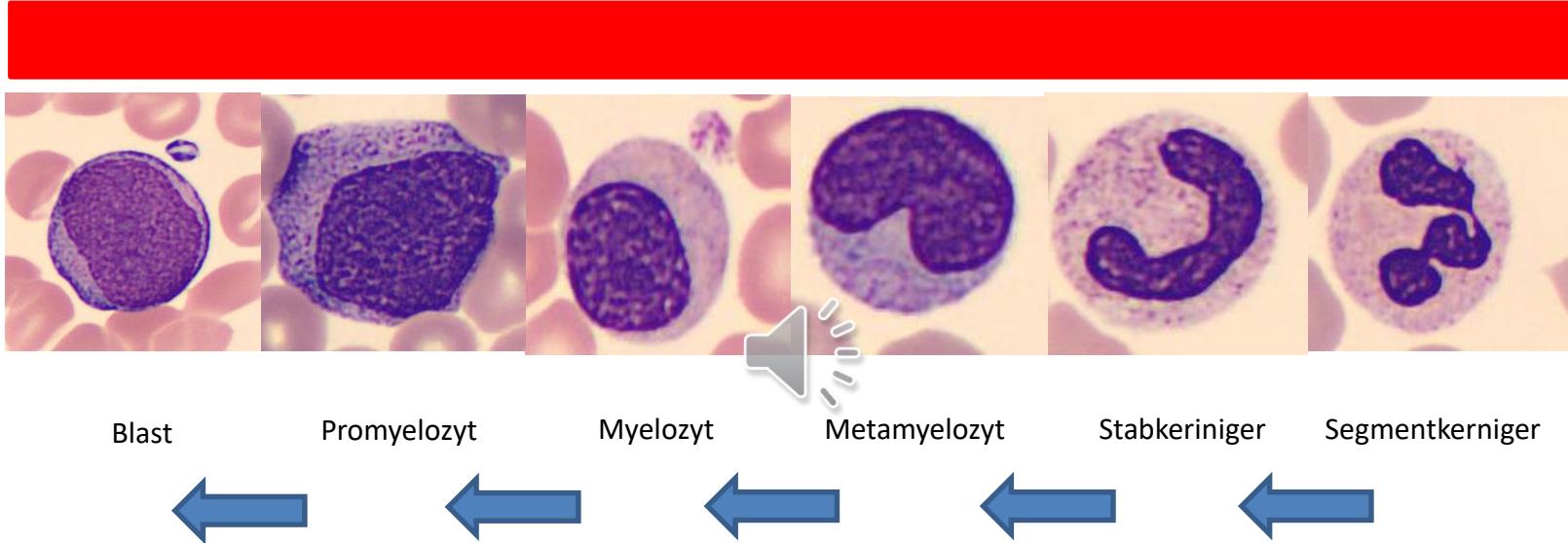
Buntes Bild



Hiatus Leucaemicus

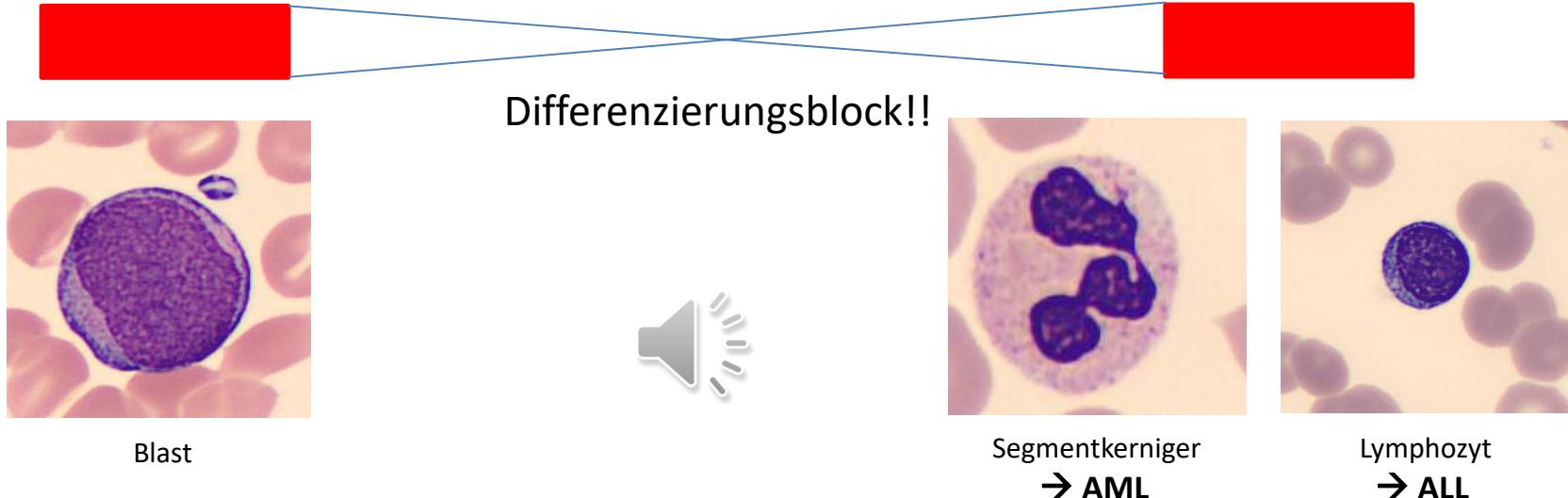


# Buntes Bild



- es sind alle oder mehrere Leukozytenvorstufen im peripheren Blut vertreten
- typisch bei CML (chron. myeloischer Leukämie)

# Hiatus Leucaemicus



- Differenzierungsblock: Blasen so maligne verändert, dass sie sich nicht mehr differenzieren können
- Vorkommen: **Akute Leukämie**
- peripheres BB bei **AML** (akute myeloische Leukämie):  
Blasen und Segmentkernige
- peripheres BB bei **ALL** (akute lymphatische Leukämie):  
Blasen und reife Lymphozyten

# Teil 3

## chronische vs akute Leukämie

# Chronische Leukämien

- Gesamtleukozytenzahl häufig deutlich erhöht → cave:  
Leukostasesyndrom möglich → Mikrozirkulationsstörung, da kleinere Gefäße durch große myeloische Vorläuferzellen obstruiert werden können (häufig ZNS-Symptomatik)!
- mögliche Verdrängung der physiologischen Hämatopoese („rote“ Reihe und Thrombozyten) → Anämie und Thrombozytopenie (→ erhöhte Blutungsneigung)
- zwei Formen: myeloisch oder lymphatisch
- peripheres Blutbild: „**Buntes Bild**“ bei CML bzw. **mononukleäres Bild** bei CLL (fast ausschließlich reife Lymphozyten)

# Akute Leukämien

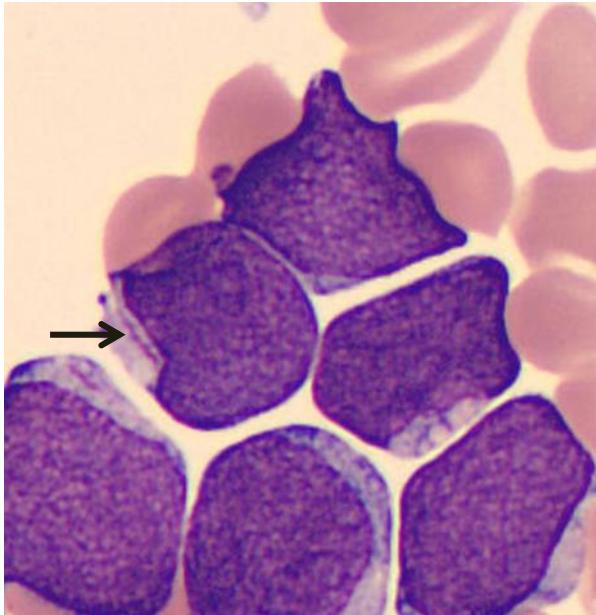
- Gesamtleukozytenzahl kann normal, erhöht oder vermindert sein
- Nachweis von **≥ 20% Blasten** im peripheren Blut oder im Knochenmark
- **Hiatus leucaemicus**: Differenzierungsblock der Leukozyten  
→ Infektionsgefahr
- Aleukämische Verläufe möglich: kein Nachweis von Blasten im peripheren Blut, aber im Knochenmark
- Gemeinsamkeit mit CL: mögliche Verdrängung der physiologischen Hämatopoese („rote“ Reihe und Thrombozyten) → Anämie und Thrombozytopenie (→ erhöhte Blutungsneigung)

# Exkurs AML

## (akute myeloische Leukämie)

### Myeloblasten:

- kennzeichnend sind Auerstäbchen (Struktur innerhalb des Zytoplasmas, siehe Pfeil)
- cave: Auerstäbchen können, müssen aber nicht vorliegen
- es handelt sich um Granulationsstörungen
- wenn vorhanden, sind sie beweisend für das Vorliegen von Myeloblasten
- cave: ohne Auerstäbchen keine alleinige Differenzierung einer akuten Leukämie aus peripherem Blutbild



# Quiz

Wodurch ist eine chronische Leukämie gekennzeichnet? (bitte alle aufgeführten Charakteristika der Reihe nach beurteilen; mit li. Maustaste „richtig“- oder „falsch“-Spalte anklicken)

	richtig	falsch
Schleichender Verlauf		
Hiatus Leucaemicus		
Erhöhte Leukozytenzahl		
Pathologische Linksverschiebung		
Mögliche Blutungsneigung		
Mehrzahl der Zellen sind Blasten		
Anämie		
Thrombozytopenie		

# Teil 4

## Fallbeispiele

# Fallbeispiel 1

Ein 65jähriger Patient wird von seinen Angehörigen bewusstlos aufgefunden. Diese berichten dem Notarzt, der Patient habe eine bekannte Blutkrankheit und sei deshalb in ambulanter Behandlung. In letzter Zeit habe er über Kopfschmerzen, Schwindel und Sehstörungen geklagt.

In der Notaufnahme zeigen sich folgende Laborparameter:

Leukozyten: 350.000/ $\mu$ l

Hb-Wert: 11 g/dl

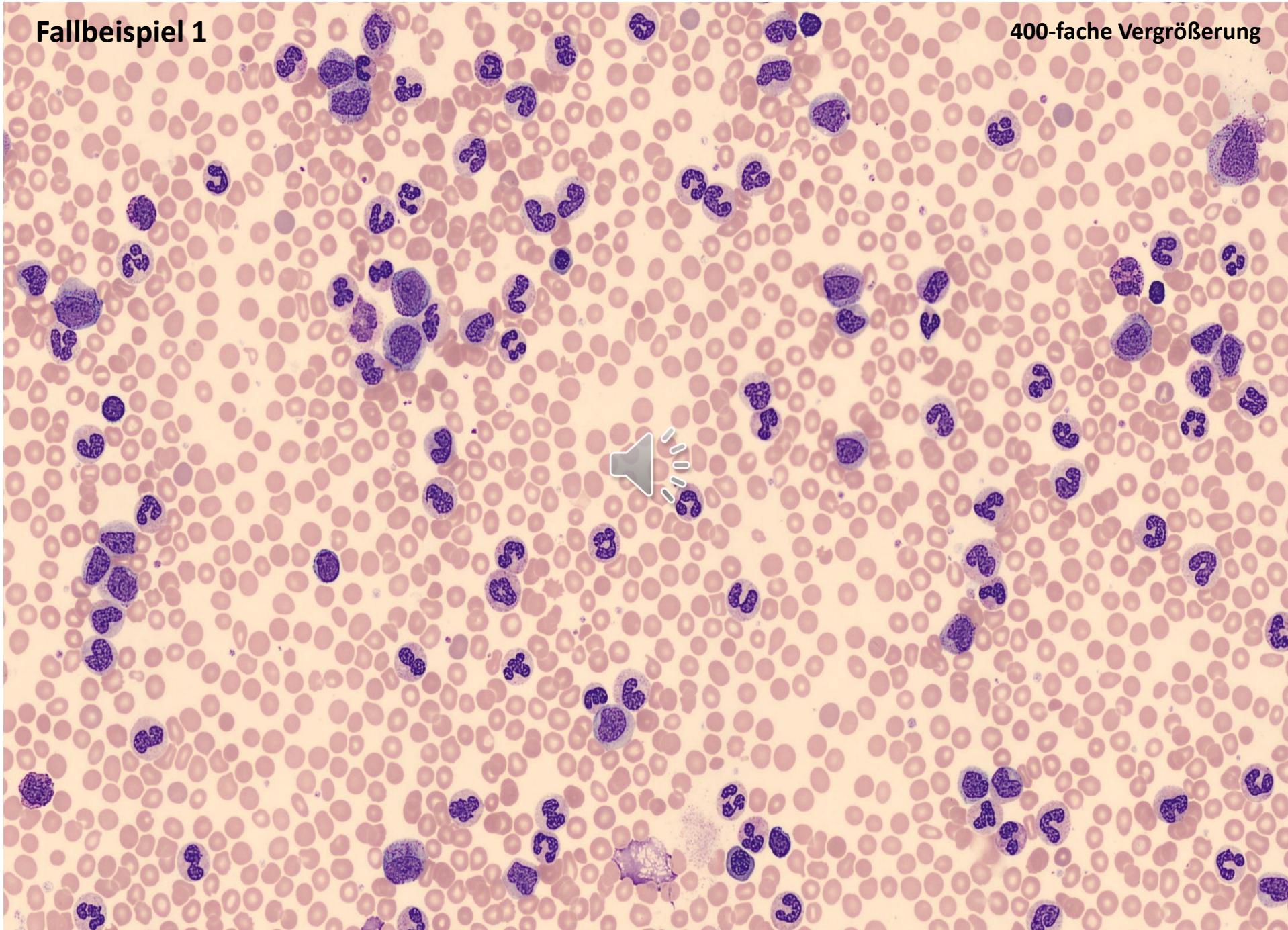
Thrombozyten: 100.000/ $\mu$ l



Ein peripherer Blutausstrich wird angefertigt (siehe nächste Folie).

**Fallbeispiel 1**

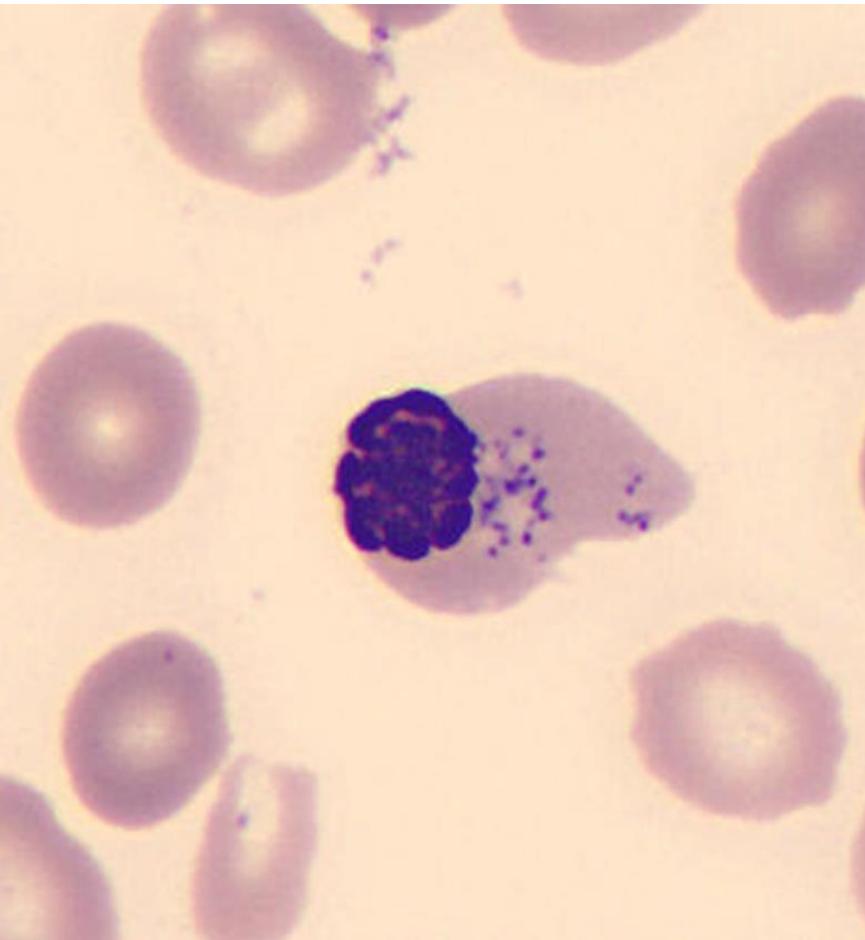
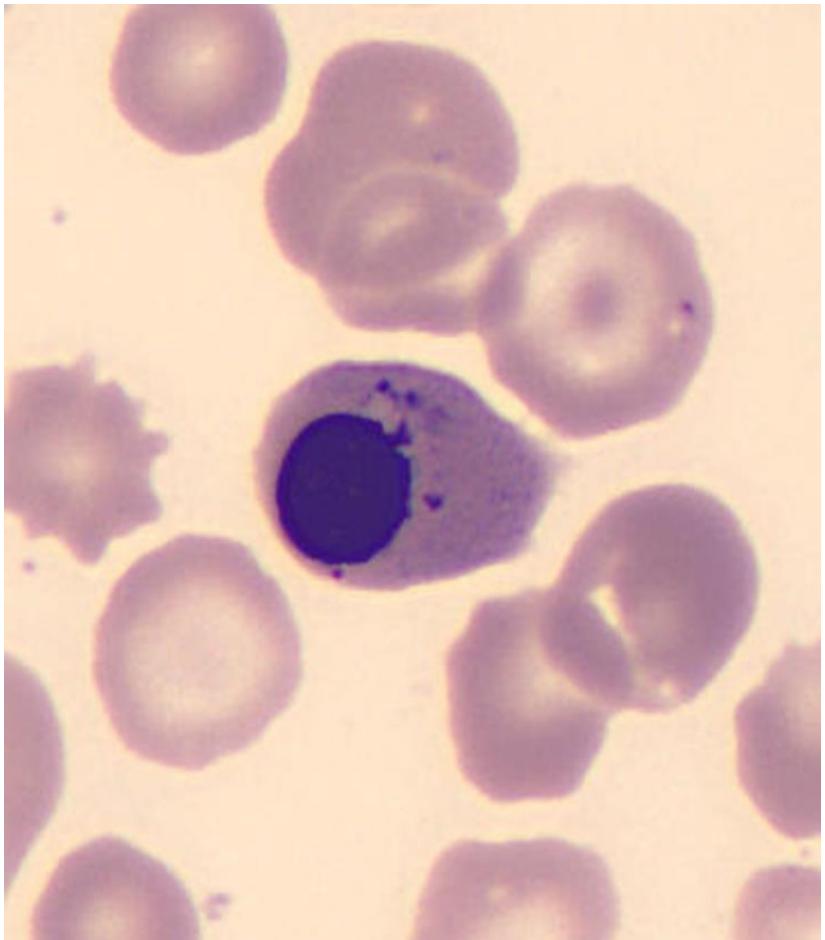
**400-fache Vergrößerung**



# Fallbeispiel 1

	Anzahl (abschätzen anhand des Ausstrichs sowie vgl. quantitativer BB-Befund)	Form (Kern- bzw. Zell-) 	Farbe des Zytoplasmas	Sonstiges (Vorstufen? viele zerstörte Zellen? )
Leukozyten	stark erhöht	unterschiedlich	unterschiedlich: basophil bis neutrophil	„buntes Bild“
Erythrozyten	o.p.B.	Anisozytose + Poikilozytose +	Anisochromasie +	NRBCs +
Thrombozyten	leicht erniedrigt	-	-	-

Diagnose: CML (chronisch myeloische Leukämie)



## Fallbeispiel 2

Ein 75jähriger Patient ohne Vorerkrankungen stellt sich aufgrund von Abgeschlagenheit beim Hausarzt vor. Zudem falle ihm seit einiger Zeit das Treppensteigen schwer und er ermüde sehr schnell.

Folgende Laborparameter werden bestimmt:

Leukozyten: 13.000/ $\mu$ l

Hb-Wert: 12 g/dl

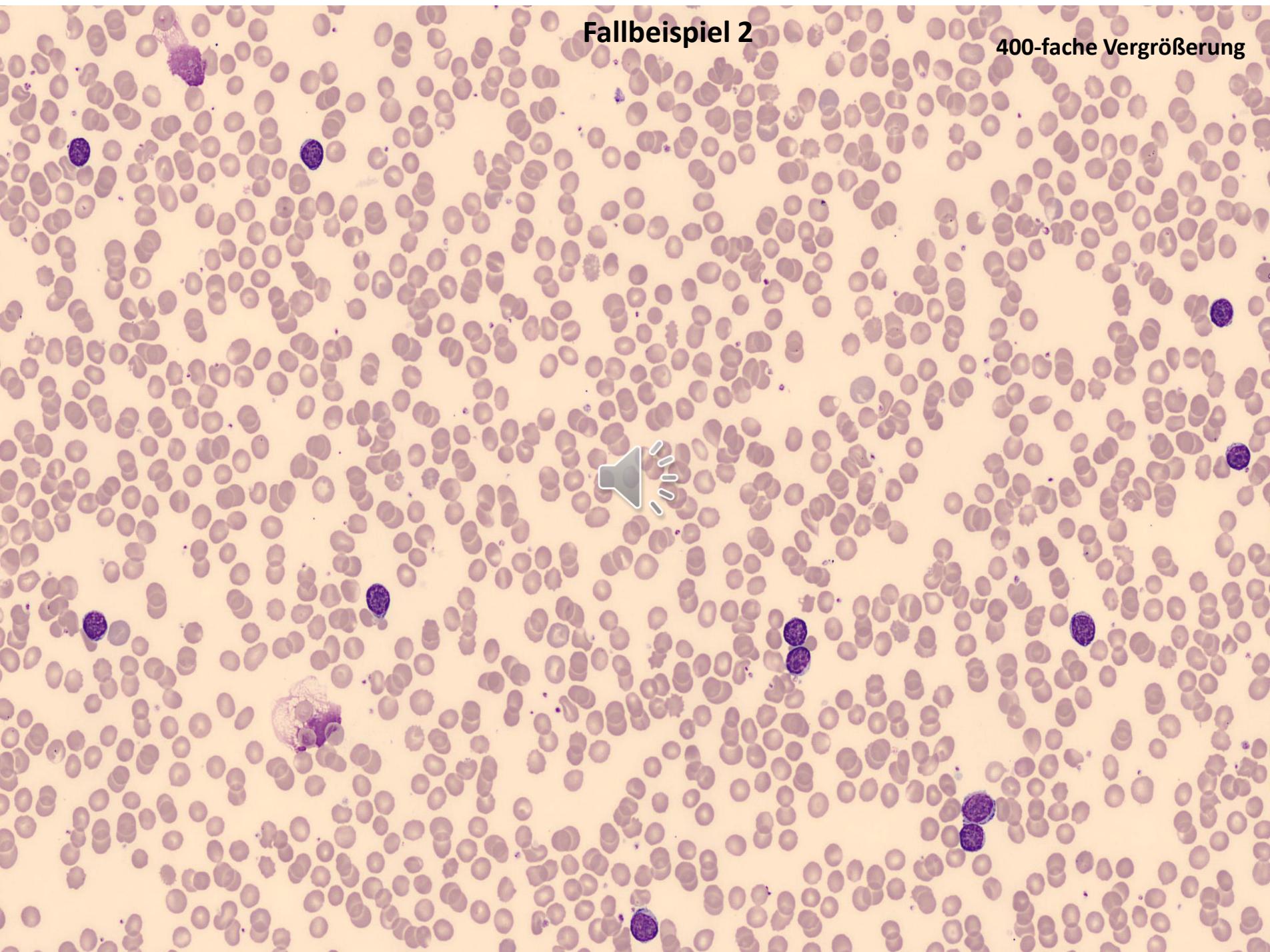
Thrombozyten: 150.000/ $\mu$ l



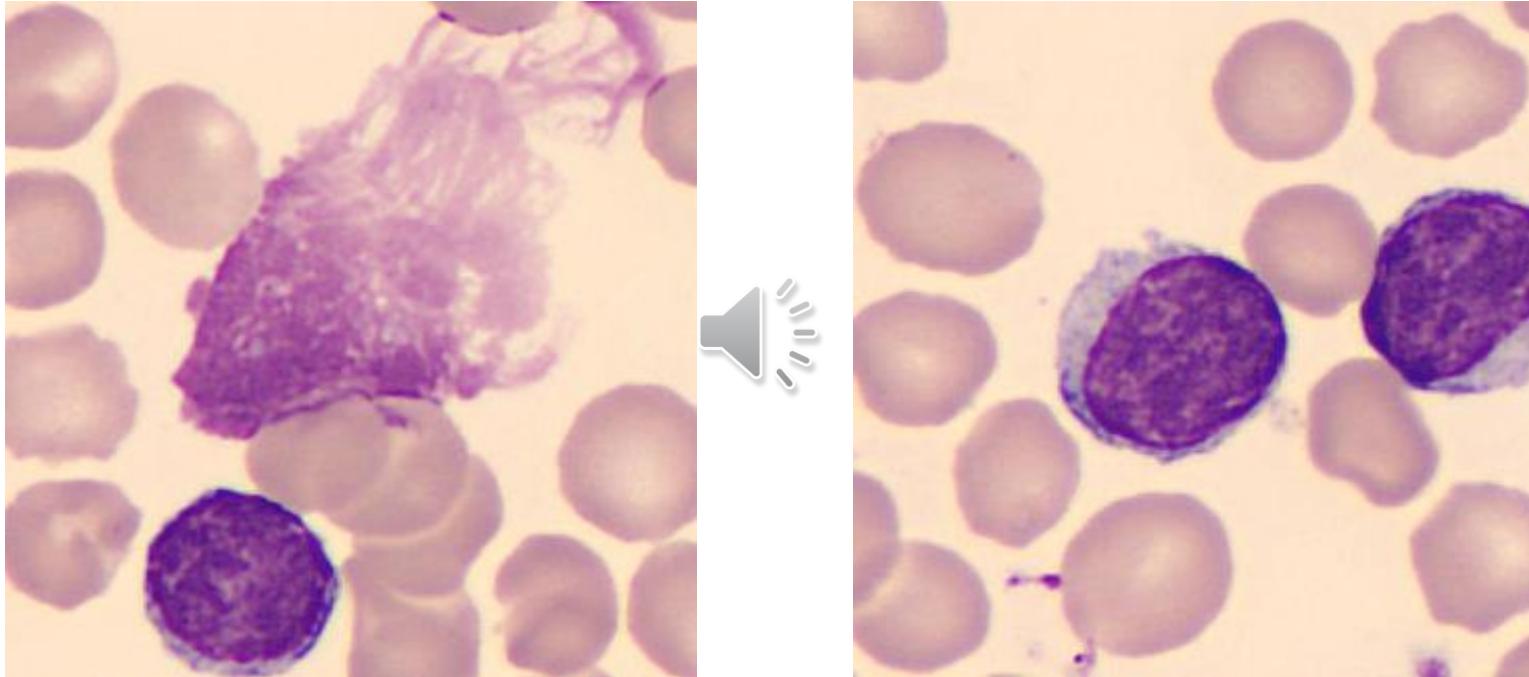
Ein peripherer Blutausstrich wird angefertigt (siehe nächste Folie).

## Fallbeispiel 2

400-fache Vergrößerung



## Fallbeispiel 2



Vergrößerung eines Bildausschnitts aus der Übersichtsvergrößerung

# Fallbeispiel 2

Beurteilen Sie bitte die 3 verschiedenen Zellreihen:

	Anzahl (abschätzen anhand des Ausstrichs sowie vgl. quantitativer BB-Befund)	Form (Kern- bzw. Zell-) 	Farbe des Zytoplasmas	Sonstiges (Vorstufen? viele zerstörte Zellen?)
Leukozyten	leicht erhöht	Mononukleäres Zellbild	basophil	zerstörte Zellen, überwiegend reife Lymphos
Erythrozyten	leicht erniedrigt	Anisozytose +	Anisochromasie +	-
Thrombozyten	o.p.B.	o.p.B.	o.p.B.	-

Diagnose: CLL (chronisch lymphatische Leukämie)

## Komplikationen der CLL: Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)

CLL: Vermehrung reifzelliger Lymphozyten, die jedoch maligne verändert sind

- mögliche Komplikation: Lymphozyten produzieren Autoantikörper, die eine Autoimmunzytopenie induzieren
- Bsp: Anämie durch Autoimmunhämolyse, typischerweise mit Vorliegen von Hämolysezeichen (z.B. erhöhtes Bilirubin, erniedrigtes Haptoglobin)



Bei Zytopenien und CLL: Autoimmunzytopenien als mögliche Differentialdiagnose

## Fallbeispiel 3

Eine 25jährige Studentin stellt sich beim Zahnarzt vor, da sie häufig Zahnfleischblutungen habe.

Auf Nachfrage des Zahnarztes berichtet die Patientin auch über zunehmende Erschöpfung und ebenfalls gelegentliches Nasenbluten.

Der Zahnarzt überweist die Patientin in die Notaufnahme.



Folgende Laborparameter werden bestimmt:

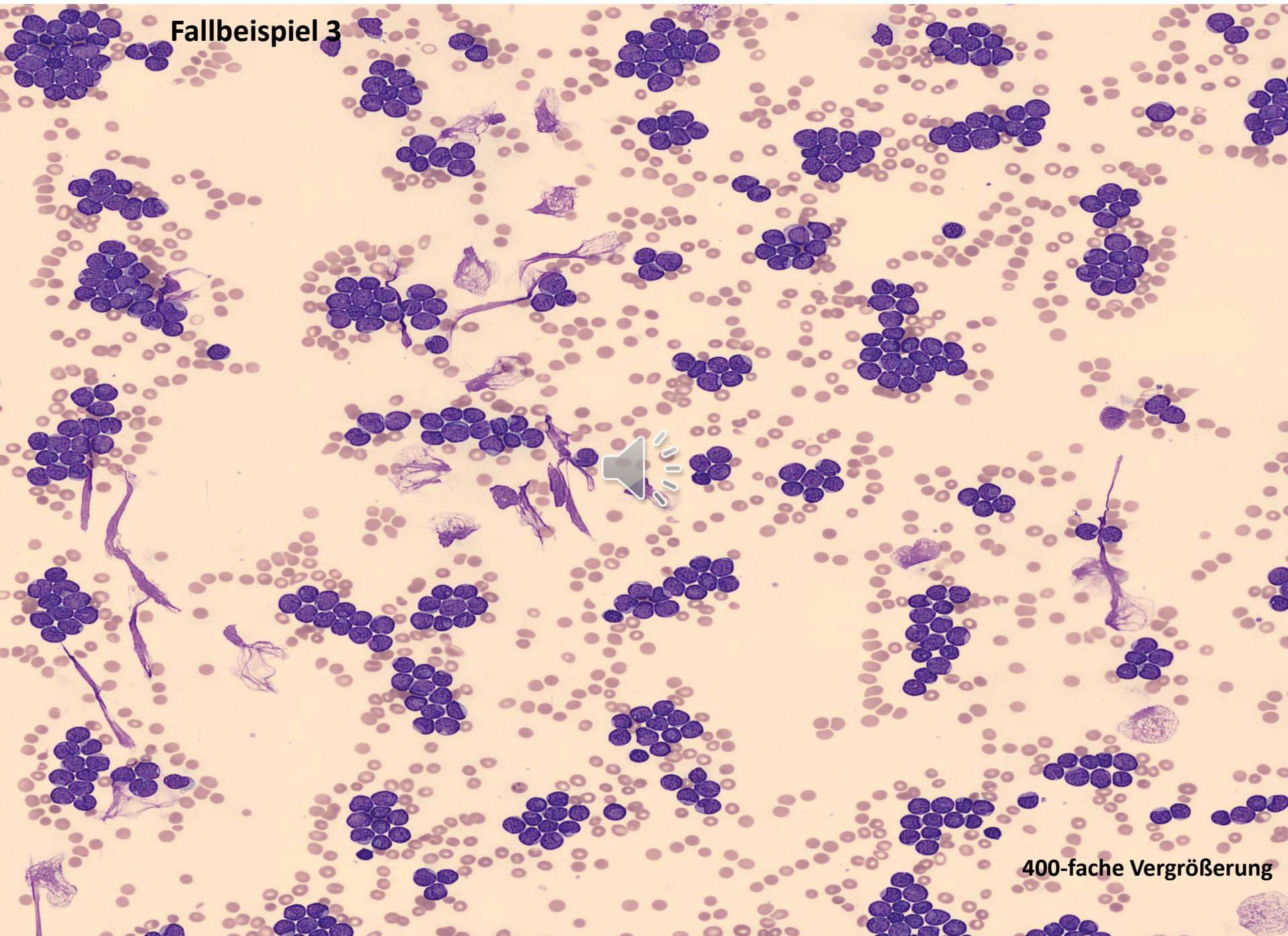
Leukozyten: 130.000/ $\mu$ l

Hb-Wert: 8,1 g/dl

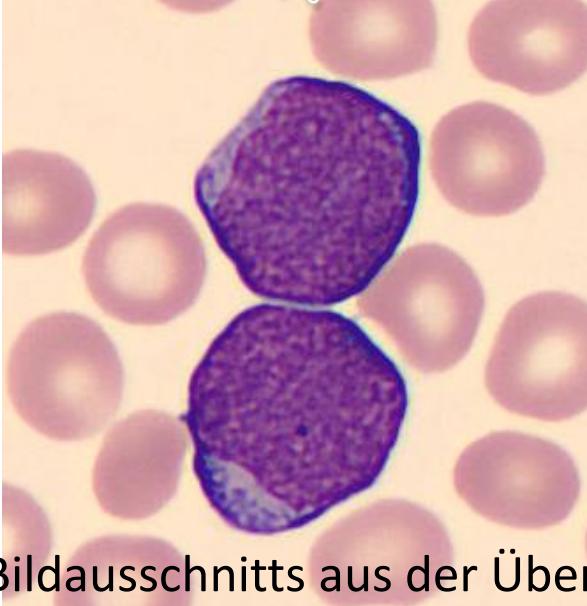
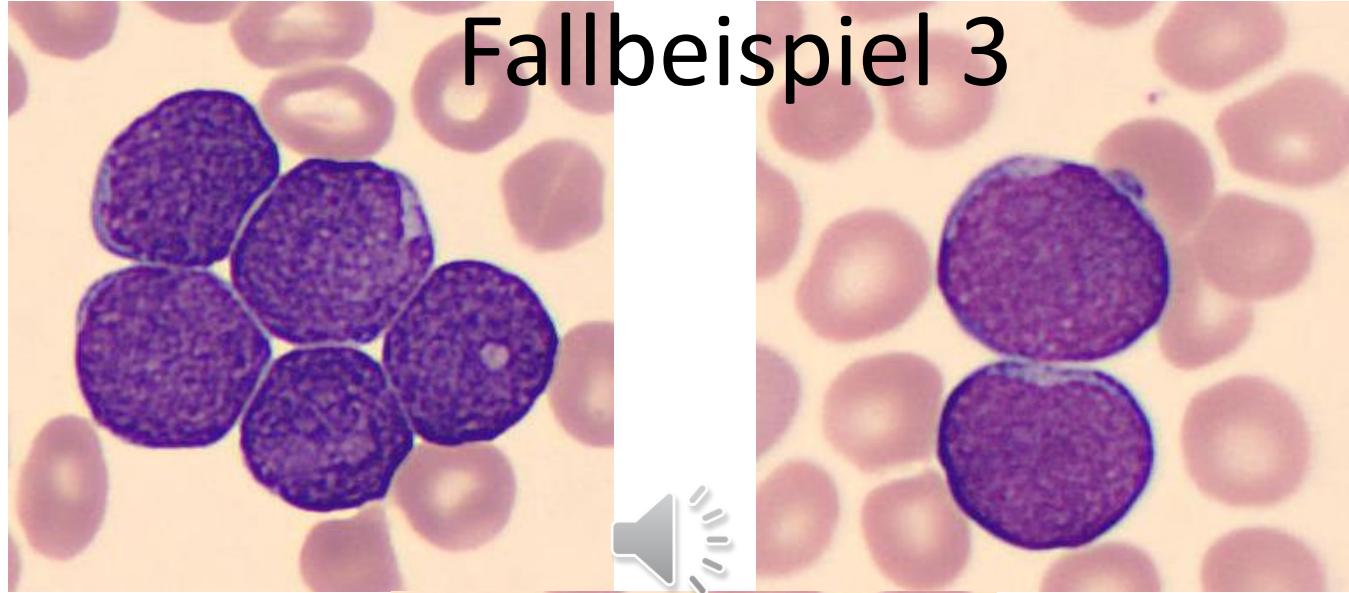
Thrombozyten: 30.000/ $\mu$ l

Ein peripherer Blutausstrich wird angefertigt (siehe nächste Folie).

### Fallbeispiel 3



## Fallbeispiel 3



Vergrößerung eines Bildausschnitts aus der Übersichtsvergrößerung

# Fallbeispiel 3

Beurteilen Sie bitte die 3 verschiedenen Zellreihen:

	Anzahl (abschätzen anhand des Ausstrichs sowie vgl. quantitativer BB-Befund)	Form (Kern- bzw. Zell-) 	Farbe des Zytoplasmas	Sonstiges (Vorstufen? viele zerstörte Zellen? )
Leukozyten	stark erhöht	Mononukleäres Zellbild	basophil	fast ausschließlich Blasten
Erythrozyten	deutlich erniedrigt	Anisozytose +	Anisochromasie + hypochrome Erys	-
Thrombozyten	deutlich erniedrigt	-	-	-

Diagnose: AL (akute Leukämie)

# Quellen

- Haferlach,Bacher et al., „Taschenatlas Hämatologie“, Thieme Verlag, 6. Auflage 2012
- Herold 2017,„Innere Medizin“
- Fuchs, Staib, Brümmendorf et al.,Manual Hämatologie 2017“, Nora Verlag

# Anämien und reaktive Blutbildveränderungen



Teil 2

## Lernziele

- Fertigkeiten nach dem Seminar:
- Kenntnis der Anämiediagnostik
- Interpretation von  Differentialblutbildbefunden
- Erkennen von reaktiven Blutbildveränderungen

Ablauf des Seminars:

Zunächst folgt ein Crashkurs über die Anämiediagnostik, anschließend folgen einige Fallbeispiele.

Überlegen Sie kurz:

Anhand welcher Kriterien man Anämien voneinander unterscheiden?

Welche Ursachen für eine Anämie sind Ihnen bekannt?

# Anämien: Ursachen

Eine Anämie kann bedingt sein durch:

- Bildungsstörung der Erythrozyten 
- Beschleunigten Abbau der Erythrozyten
- Verlust von Erythrozyten durch eine Blutung

# Anämien: Ursachen

Bildungsstörung	Abbau	Verlust
Eisenmangel	hämolytische Anämien	Blutung
DNA-Bildungsstörungen - Vitamin B12-Mangel - Folsäuremangel	- korpuskulär → intravasal: z.B. Sichelzellanämie Thalassämie	
Stammzelle: - Leukämien - Myelodysplastisches Syndrom	- extrakorpuskulär → extravasal: Antikörperbedingte Anämien (z.B. autoimmunhämolytische Anämie)	
Chronische Erkrankungen		

# Anämien: Ursachen

## Bildungsstörung

- Eisenmangel
- Vitamin B12-Mangel
- Folsäuremangel
- Neoplasien wie eine Leukämie
- Mangel an Erythropoetin



# Anämien: Ursachen

## beschleunigter Abbau von Erythrozyten: Hämolytische Anämien

- Korpuskuläre hämolytische Anämie:  
z.B. Thalassämie  
Sichelzellanämie
- Extrakorpuskuläre hämolytische Anämie:  
z.B. infektiös-bedingt  
autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA)



# normozytäre, normochrome Anämie

**regelrechte Hämoglobinisierung : MCV und MCH normal**

- akuter Blutverlust
- renale Anämie
- hämolytische Anämien ohne Substratmangel  
(Ausnahme Thalassämie)
- Anämie chronischer Erkrankungen
- Knochenmarksuppression

# mikrozytäre, hypochrome Anämie

## Hämoglobin-Mangel: MCV und MCH

zum Beispiel bei:

- Eisenmangel
- Thalassämie

# makrozytäre, hyperchrome Anämie

**Zelldicke und intraerythrozytäre Hb-Konzentration**



**MCV und MCH**

zum Beispiel:



- Vitamin B12- oder Folsäuremangel

Differentialdiagnose:

- Myelodysplastisches Syndrom (im Verlauf kann sich hieraus eine Akute Myeloische Leukämie entwickeln)
- passager bei hyperregenerative Erythropoese

## Morphologie der Erythrozyten

- Normozytär/normochrom
  - Mikrozytär/hypochrom
  - Makrozytär/hyperchrom
- 
- **Anisozytose:** Erythrozyten mit deutlichen Größenschwankungen
  - **Poikilozytose:** unterschiedliche Formen der Erythrozyten (oval, tropfenförmig etc.)
  - **Anulozyt:** vergrößerte zentrale Aufhellung des Erythrozyten

# Eisenmangelanämie

- Ferritin ↓

- Transferrin ↑

Transferrinsättigung ↓



- Löslicher Transferrinrezeptor ↑

# Anämie bei chronischen Erkrankungen

- Grunderkrankung
- oft normozytär und normochrom, aber auch mikrozytär und hypochrom



- **Ferritin** normal oder ↑
- **Transferrin** ↓      **Transferrinsättigung** ↓
- **Löslicher Transferrinrezeptor** normal

Ausschluss anderer Anämieformen !

# Hämolytische Anämie

- Verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten, die nicht ausreichend kompensiert wird
- **Bilirubin** (indirekt) im Serum  $\uparrow$  und **Urobilinogen** im Urin  $\uparrow$
- **Retikulozyten**  $\uparrow$
- **LDH**  $\uparrow$



## Intravasale Hämolyse

- **Haptoglobin**  $\downarrow$
- **Freies Hb**  $\uparrow$
- abklären: **Fragmentozyten**

## Extravasale Hämolyse

- Haptoglobin in **Hämolytischer Krise**  $\downarrow$

Auf den nächsten Folien finden Sie die Fallbeispiele

# Fallbeispiel 1

Eine 56jährige Patientin hat rezidivierend obere gastrointestinale Blutungen und wird in die Notaufnahme gebracht.

Die Patientin wird notfallmedizinisch versorgt und bekommt eine Gastroskopie.

Zudem finden Sie den Blutbildbefund auf der nächsten Folie:

## Fortsetzung Fallbeispiel 1

Blutbild:

Leukozyten: 6.000/ $\mu$ l

Hb: 6,9 g/dl



MCV: 64 fl ↓

MCH: 23 pg ↓

Thrombozyten: 450.000/  $\mu$ l

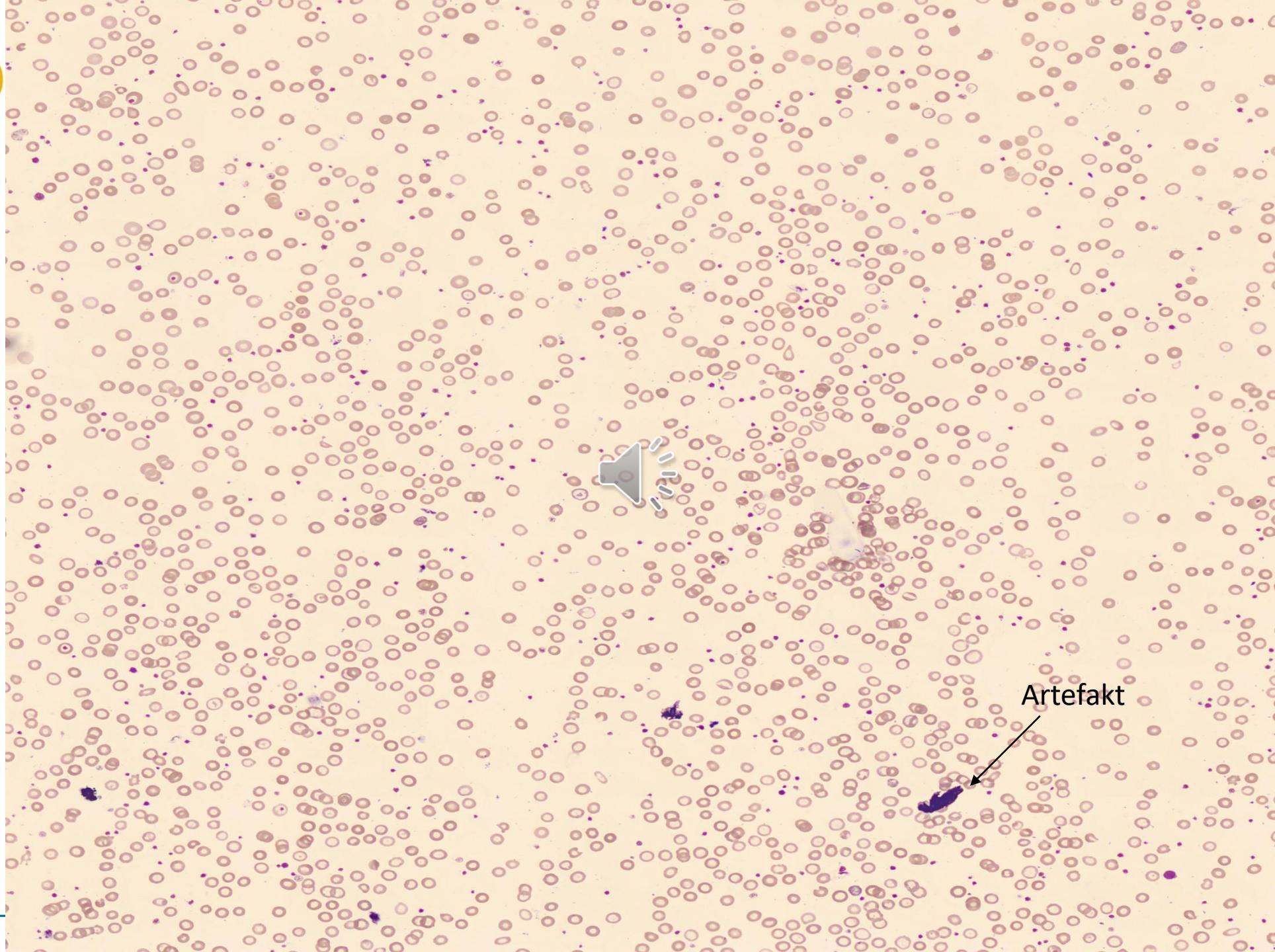
Wie bewerten Sie dieses Blutbild?

## Fortsetzung Fallbeispiel 1

Auf der nächsten Folie finden Sie den peripheren Blutbildausstrich der Patientin:

Beurteilen Sie:

- Die Zellzahl von Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten
- Was fällt Ihnen sonst noch auf?
- Betrachten Sie immer mehrere Gesichtsfelder!



Nun betrachten wir ein weiteres Gesichtsfeld in der Vergrößerung:

Beurteilen Sie den Leukozyten auf der nächsten Folie nach:

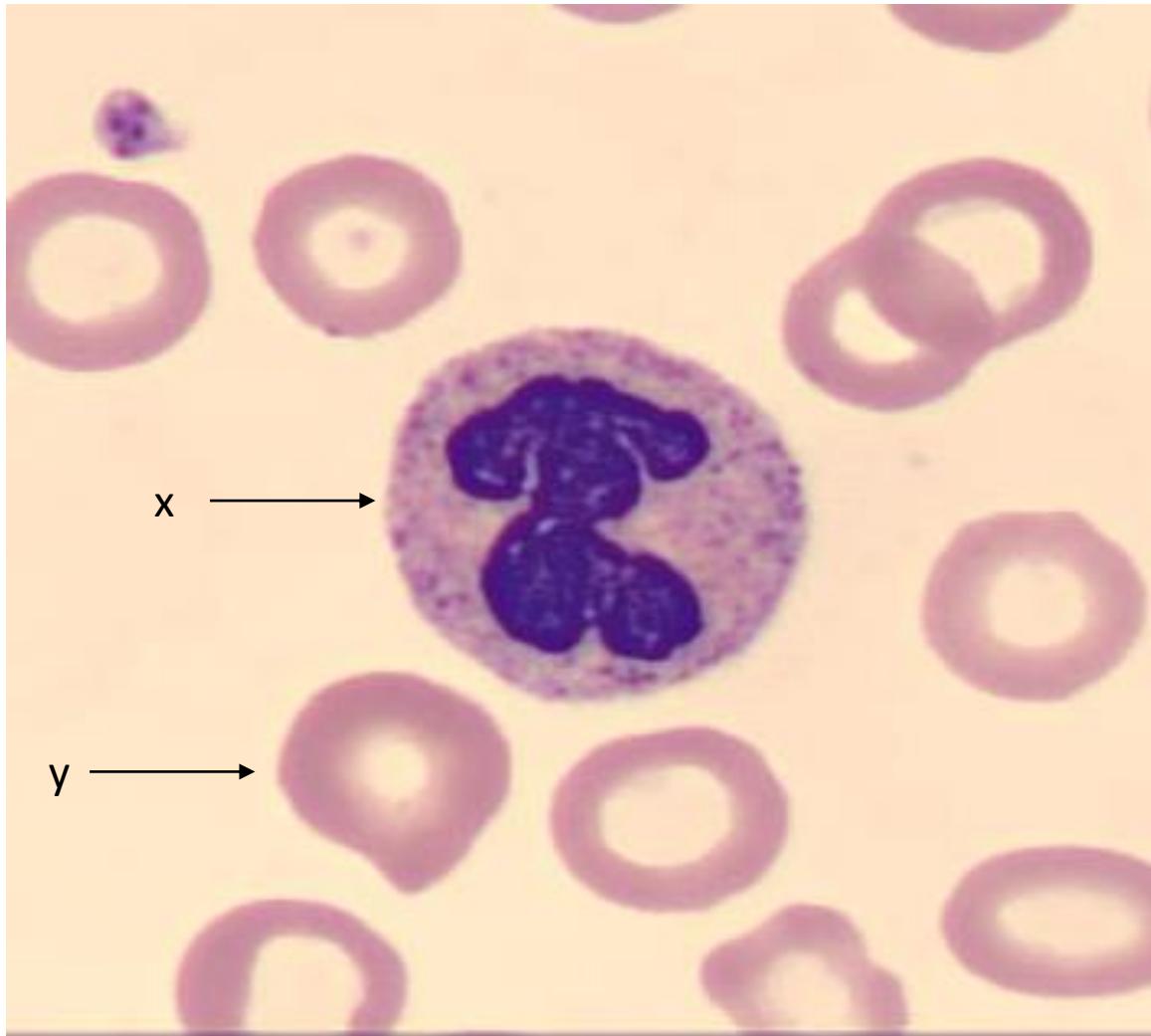
Zellgröße

Kernform

Kern-Plasma Relation

Chromatindichte

Zu welcher Schlussfolgerung kommen Sie?



Um welche Zelle handelt es sich beim Pfeil X?

- a) Segmentkerniger neutrophiler Granulozyt
- b) Stabkerniger neutrophiler Granulozyt
- c) Eosinophiler Granulozyt
- d) aktiverter Lymphozyt

Richtige Antwort:

- a) segmentkerniger neutrophiler Granulozyt



Welche morphologische Veränderung fällt Ihnen bei Pfeil Y auf?

- a) Anisozytose
- b) Poikilozytose
- c) Polychromasie
- d) Basophile Tüpfelung

Richtige Antwort: c) Poikilozytose

# Fortsetzung Fallbeispiel 1

In der endoskopischen Untersuchung der Patientin wurden gastrale Ulcera festgestellt. In der histologischen Untersuchung wurden maligne Zellen nachgewiesen und die Diagnose eines Magenkarzinoms wurde gestellt.

Im Labor zeigt sich ein deutlich erhöhter Ferritinwert.

Wie erklären Sie sich den Befund?

Wie kann man dennoch einen Eisenmangel diagnostizieren?

Aufgrund der Tumorerkrankung ist das Ferritin als Akut-Phase-Protein erhöht und kann einen bestehenden Eisenmangel maskieren.

Sie bestimmen zur weiteren Abklärung den löslichen Transferrinrezeptor.

## Fallbeispiel 2

Ein 75 jähriger Patient mit der Erstdiagnose einer chronischen Gastritis und berichtet über Taubheitsgefühle an Finger-und Zehenspitzen. Ferner fällt eine leichte Gangunsicherheit auf. In der neurologischen Untersuchung wurde bereits ein Schlaganfall ausgeschlossen.

Leukozyten: 4.500/ $\mu$ l

HB: 9,2 g/dl

MCV: 108 fl ↑

MCH: 38 pg ↑

Thrombozyten: 150.000/ $\mu$ l

Welche Laborparameter würden Sie noch bestimmen und warum?

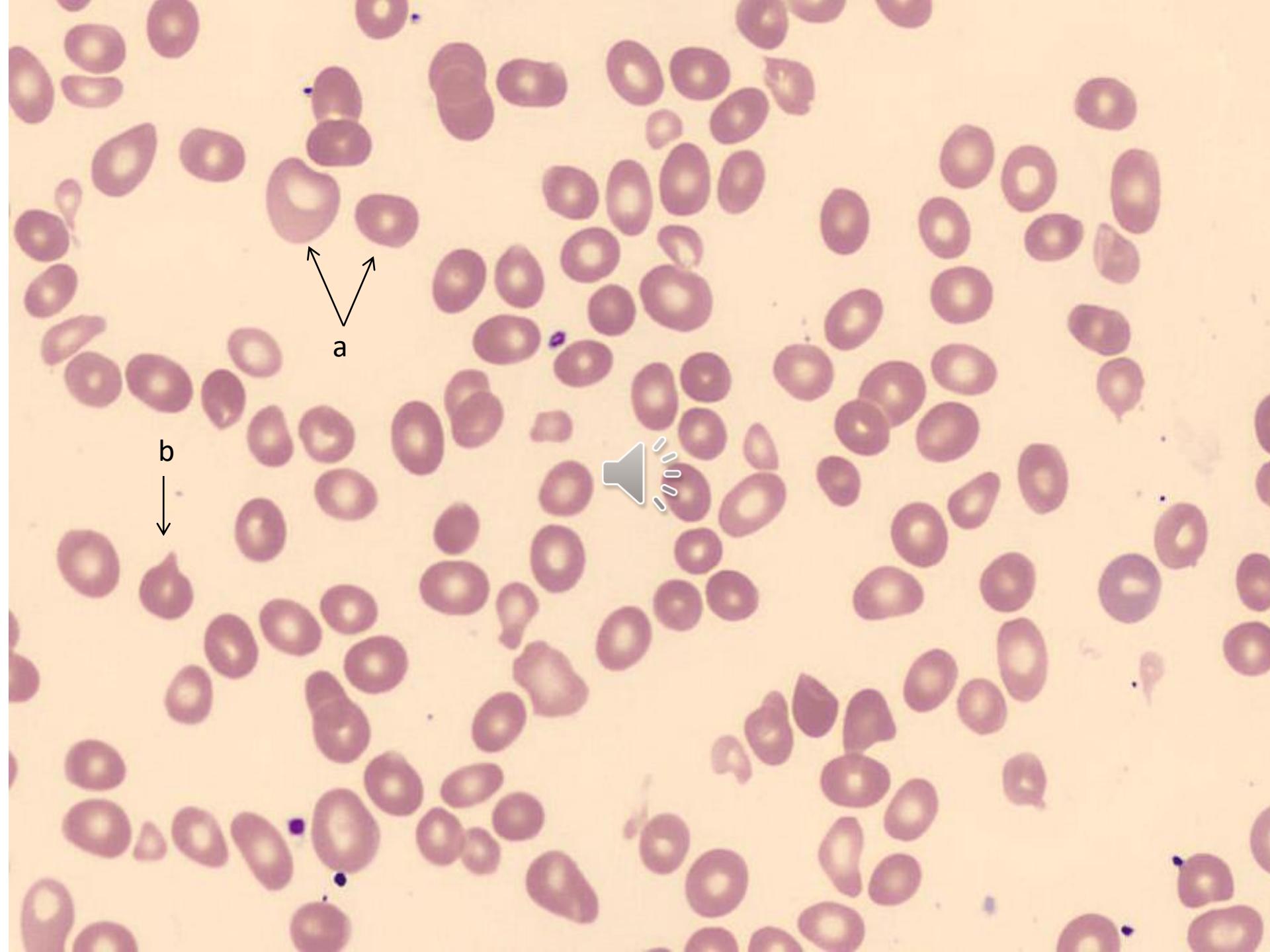
Welche Differentialdiagnosen haben Sie?

Makrozytäre und hyperchrome Anämie

Es folgt die Bestimmung von Vitamin B12 und Folsäure

# Fallbeispiel 2

Wie beurteilen Sie den peripheren Blutausstriche auf der nächsten Folie?



Was fällt Ihnen an Pfeil a auf? Anisozytose

Was fällt Ihnen an Pfeil b auf? Poikilozytose

# Fallbeispiel 2

Nun bekommt der Patient eine Vitamin B12- Substitution.

Wie würden Sie die Substitution applizieren?

Welche Veränderungen erwarten Sie?

Vitamin B12 sollte nicht per os substituiert werden, da der Patient bei einer chronischen Gastritis einen Mangel an intrinsic factor hat.

Die Retikulozyten steigen nach erfolgreicher Substitution an.

# Retikulozyten

- Retikulozyten geben Hinweise auf die Knochenmarkfunktion
- Retikulozytenproduktionsindex (RPI): angepasst an Hämatokrit und die Reifungszeit der Erythrozyten
- je niedriger Hämatokrit desto früher Eintritt der Retikulozyten aus Knochenmark ins periphere Blut (Retikulozytenshift)

# Retikulozytenproduktionsindex

**Retikulozytenproduktionsindex** ↓

Ursache: Synthesestörung bei hyporegenerativer Erythropoese

- Substratmangel: Vit B12; Folsäure (Ansieg nach Substitution)
- DD: myelodysplastisches Syndrom, Erkrankung des Knochenmark

**Retikulozytenproduktionsindex** ↑

Ursache: (hyper)regenerative Erythropoese

- passager nach Ausgleich von Substratmangel
- bei hämolytischen Anämien (Hämolyseparameter?)

# Fallbeispiel 3

Eine 76jährige Patientin wird bei einer pneumogenen Sepsis stationär aufgenommen.

Leukozyten 18.4000 / $\mu$ l

Hb 11,3 g/dl

MCH 29pg

MCV 86fl

Thrombozyten 308.000/  $\mu$ l



Blasten 0%

Promyelozyten 0%

Myelozyten 1%

Metamyelozyten 4%

Stabkernige 35%

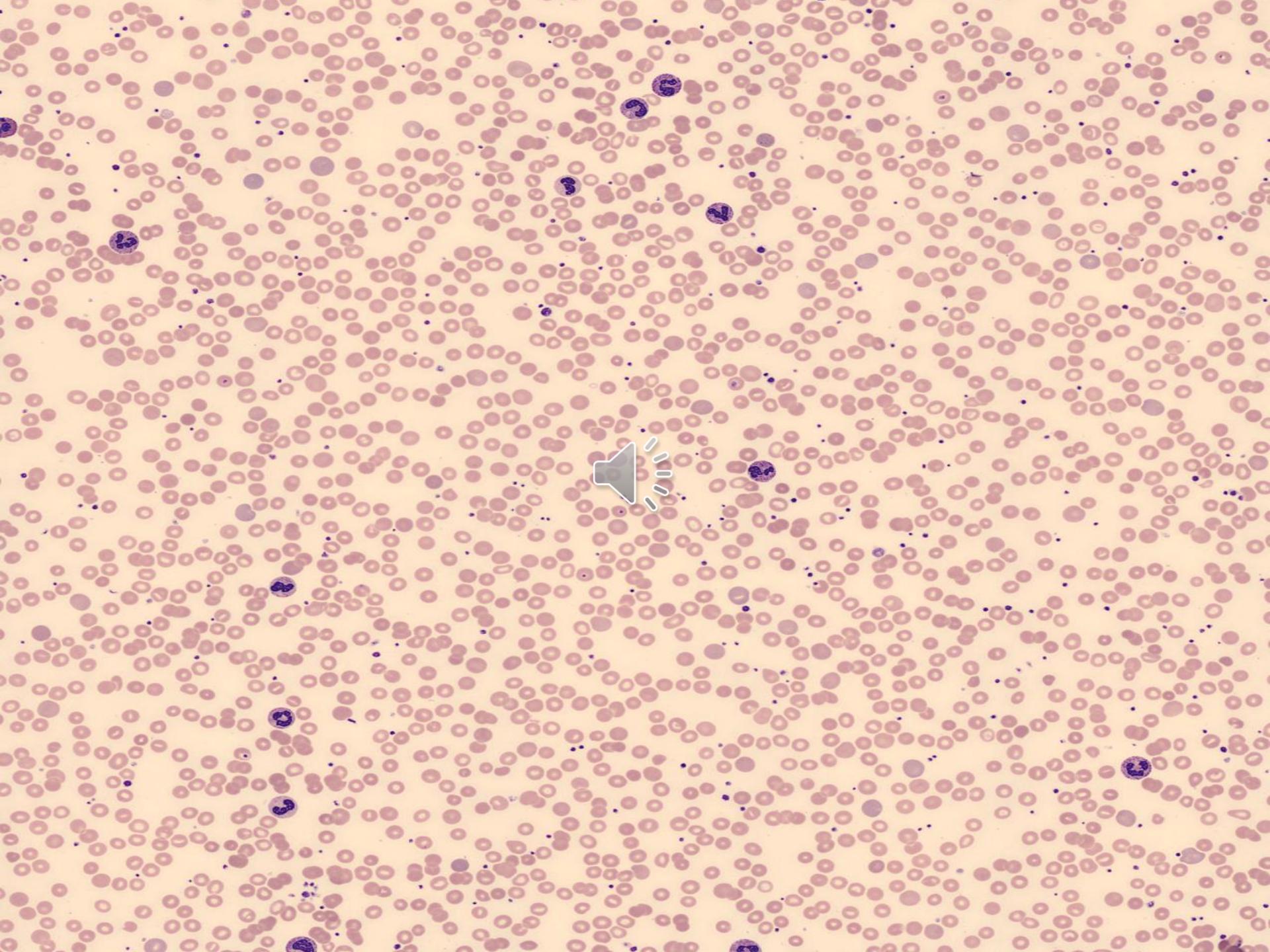
Segmentkernige 40%

Monozyten 2%

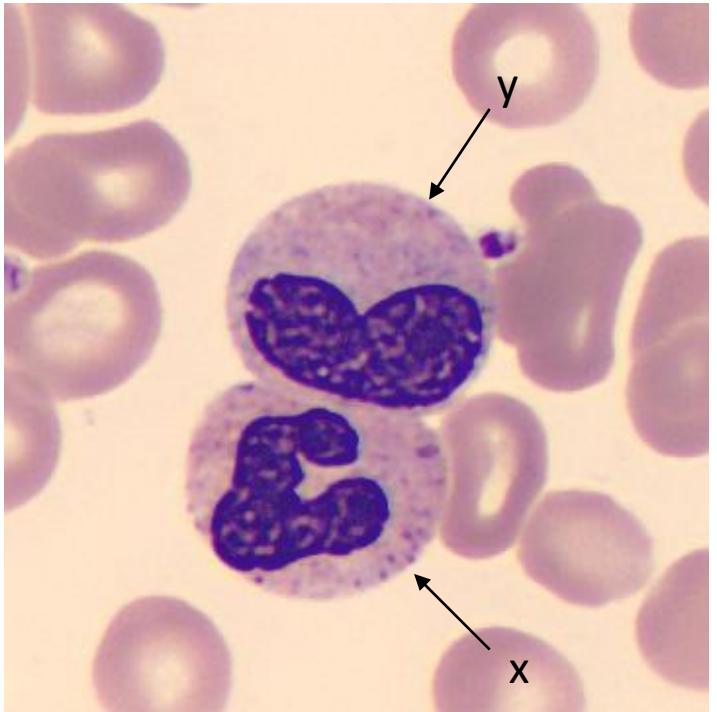
Lymphozyten 18%

Wie würden Sie das Blutbild beschreiben?

Beurteilen Sie bitte den Blutausstrich auf der nächsten Folie.



### Fortsetzung Fallbeispiel 3



Nun werden die Granulozyten genauer untersucht.

Ordnen Sie bitte die Zellen nach ihrem Reifegrad. Welche Zellen erkennen Sie?

y (Metamyelozyt) → z (Stabkerniger) → x(Segmentkerniger)

Der Kern wird mit zunehmender Reifung langgestreckt und segmentiert.

Fortsetzung Fallbeispiel 3:

**Aufgrund der akuten bakteriellen Infektion liegt bei der Patientin eine reaktive Linksverschiebung vor.**

- **Reaktive Linksverschiebung**

Vorkommen von Granulozyten-Vorstufen im peripheren Blut, die jedoch eine gewisse Differenzierung aufweisen und bereits Abwehrfunktionen übernehmen können,  
z.B. Myelozyten, Metamyelozyten, vermehrt Stabkernige

- **Pathologische Linksverschiebung**

Vorkommen von sehr unreifen, undifferenzierten Zellen wie Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, die keine Abwehrfunktion übernehmen können.  
Abklärung einer Knochenmarkerkrankung/Leukämie!

## Fallbeispiel 4

Ein 18 jähriger Patient stellt sich mit Fieber und Abgeschlagenheit beim Hausarzt vor.  
In der körperlichen Untersuchung fallen gerötete Tonsillen ohne eitrige Auflagerungen auf. Zudem sind die Lymphknoten vergrößert.  
In der sonographischen Untersuchung des Abdomens zeigt sich eine Splenomegalie.

Leukozyten: 11.000/ $\mu$ l

Hb: 15,6 g/dl

MCV: 92 fl

MCH: 32 pg

Thrombozyten : 290.000/ $\mu$ l

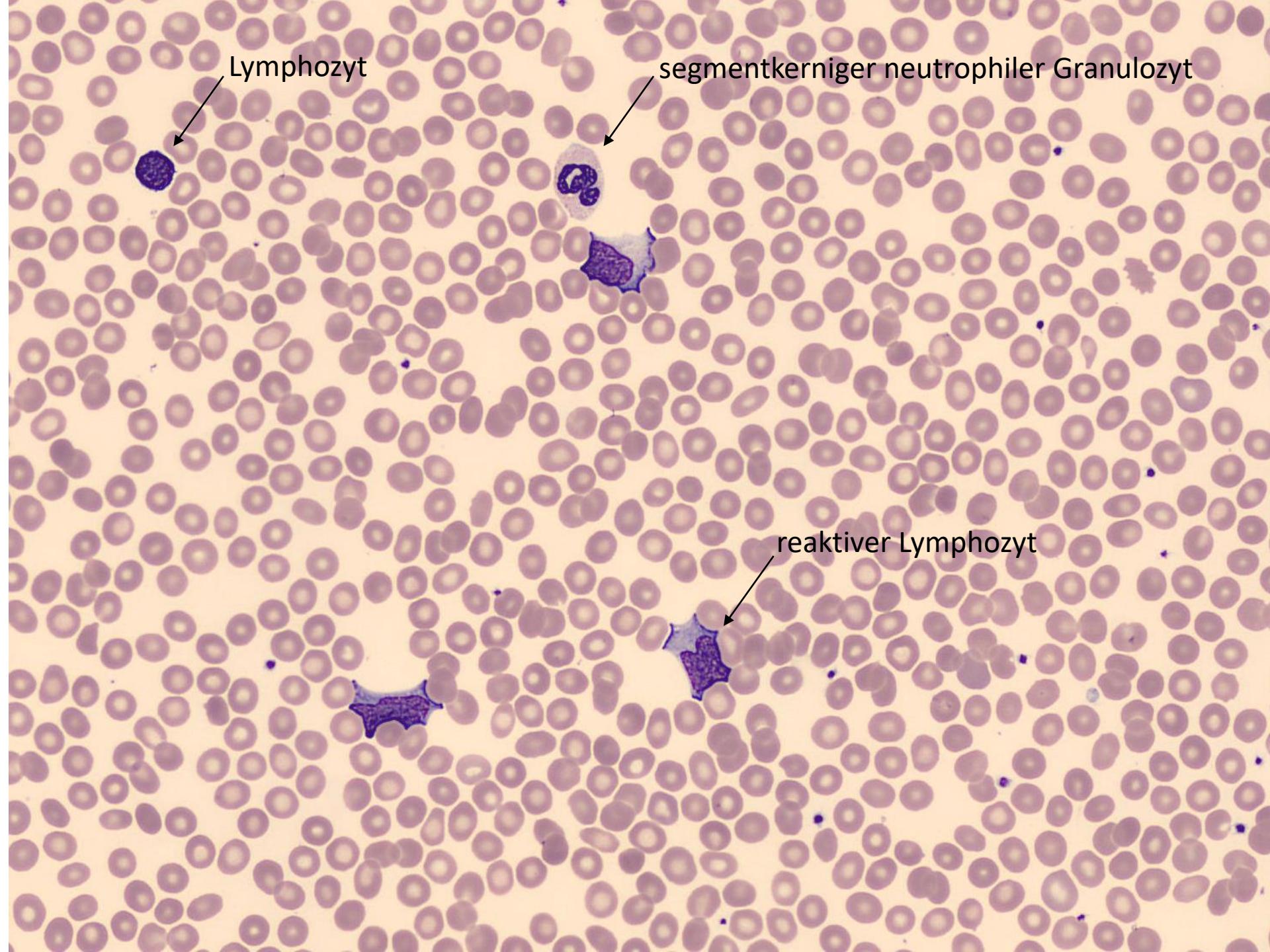


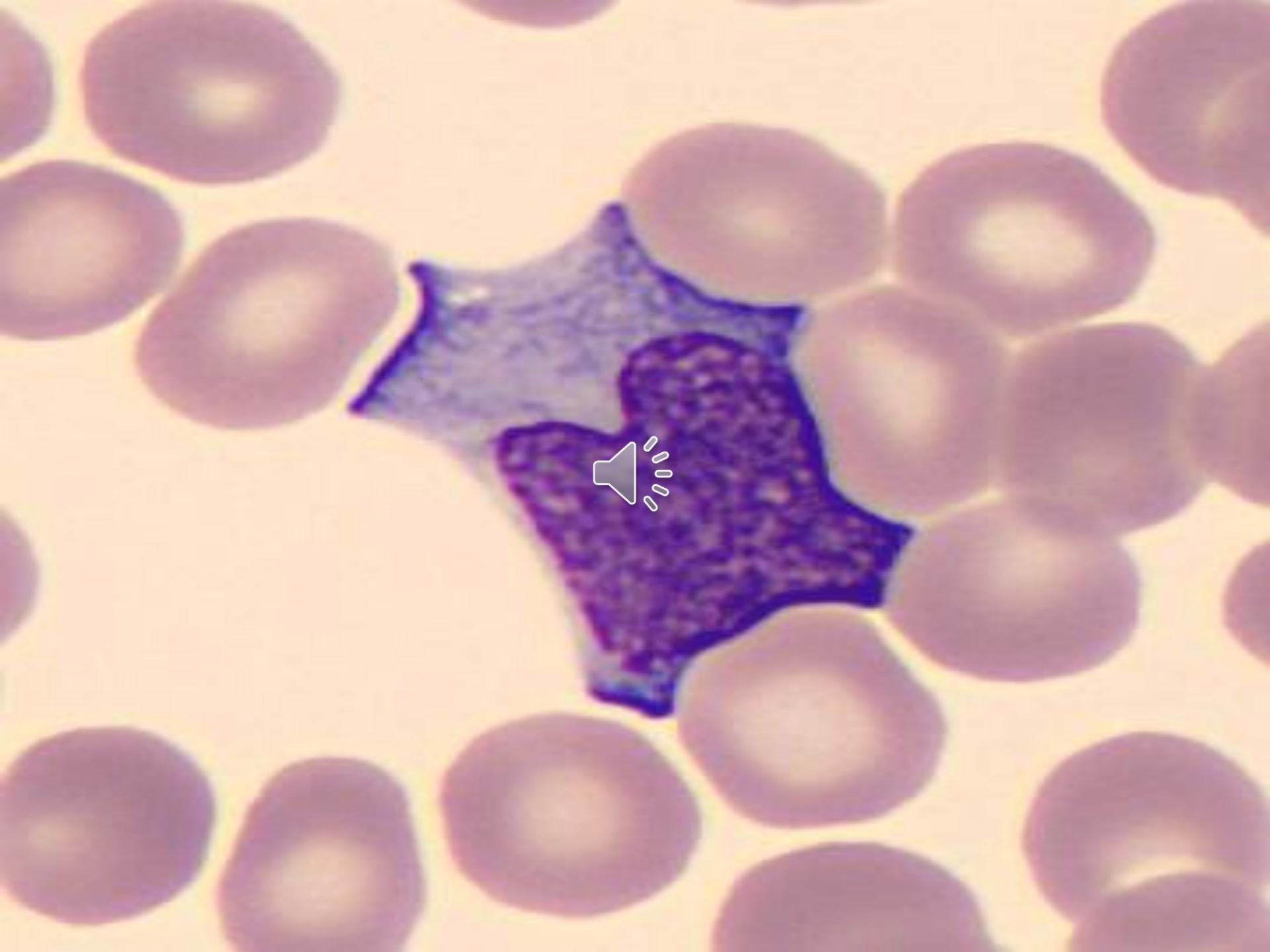
Stabkernige 15%  
Segmentkernige 17%  
Basophile 1%  
Monozyten 3%  
Lymphozyten 19%  
reaktive Lymphozyten 45%

Wie bewerten Sie die Befunde?

Beurteilen Sie bitte den Blutbildausstrich auf der nächsten Folie

Welche Leukozyten erkennen Sie?





### Fortsetzung Fallbeispiel 4

## Infektiöse Mononukleose

- Epstein-Barr-Virusinfektion
- Leukozytose mit relativer und absoluter Lymphozytose und reaktiven Lymphozyten(40 bis 90% reife, mononukleäre Zellen)
- atypische Lymphozyten mit reaktiven Veränderungen (Zytoplasmaausläufer, intensivere Färbung des Zytoplasmas an Kontaktstellen mit Erythrozyten, dichtes Chromatin)  
→ Virozyten / Pfeiffer-Zellen

# Quellen

- Haferlach,Bacher et al., „Taschenatlas Hämatologie“, Thieme Verlag, 6. Auflage 2012
- Herold 2017,„Innere Medizin“
- Fuchs, Staib, Brümmendorf et al. ,Manual Hämatologie 2017“, Nora Verlag

bei Fragen:

DimitarDilyanov.Boychev@med.uni-duesseldorf.de