

*Seminar*

# Hämatologische Neoplasiediagnostik im peripheren Blut

*Teil 1*

D. Boychev

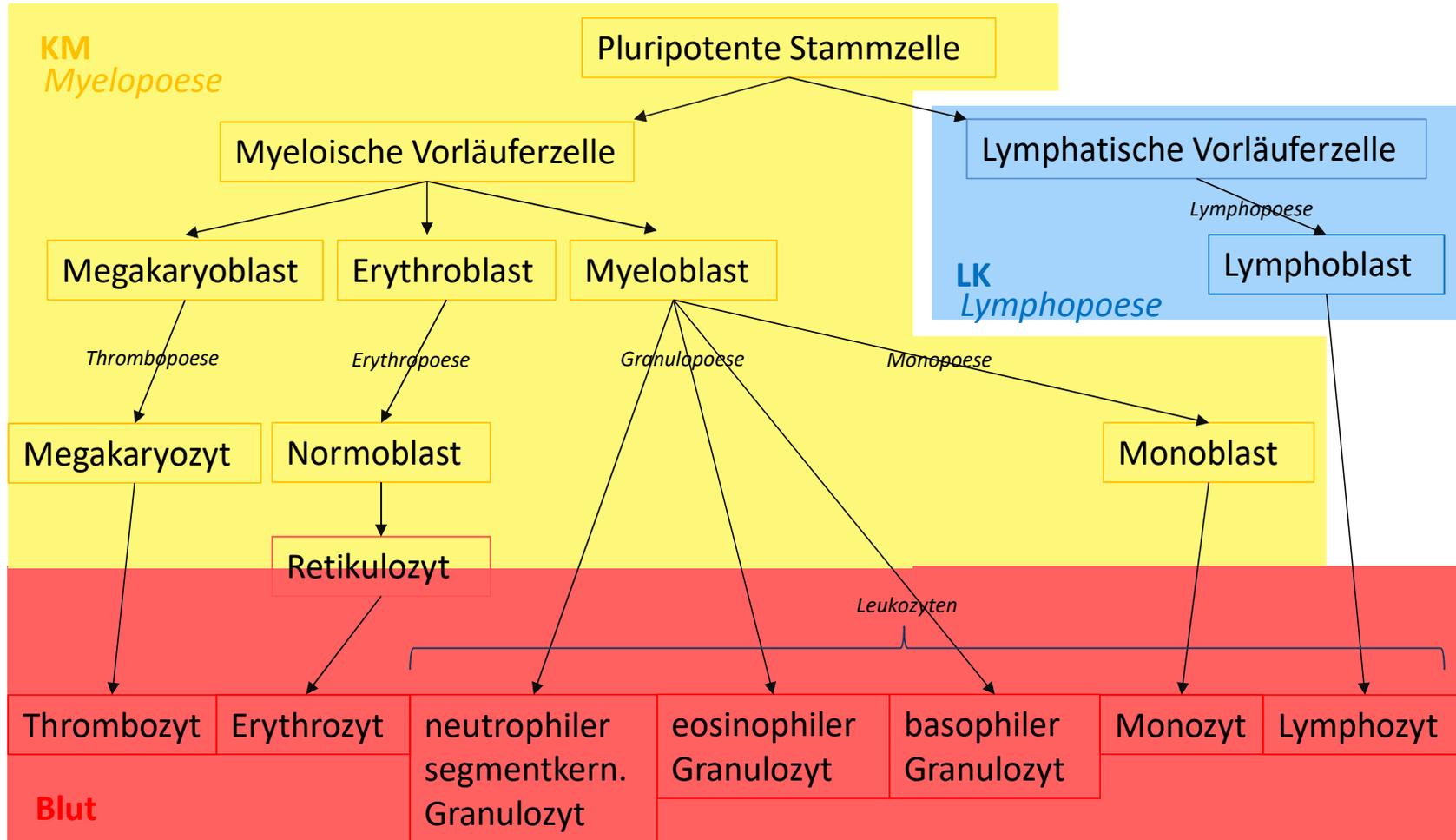
*Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik  
Universitätsklinikum Düsseldorf - Heinrich Heine Universität*

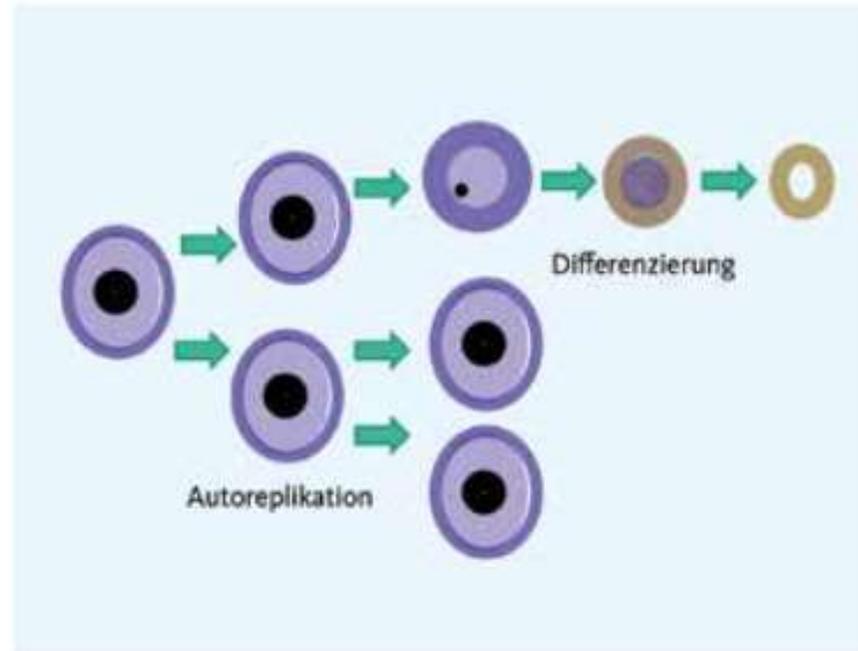
---

## Ziele dieses Seminars

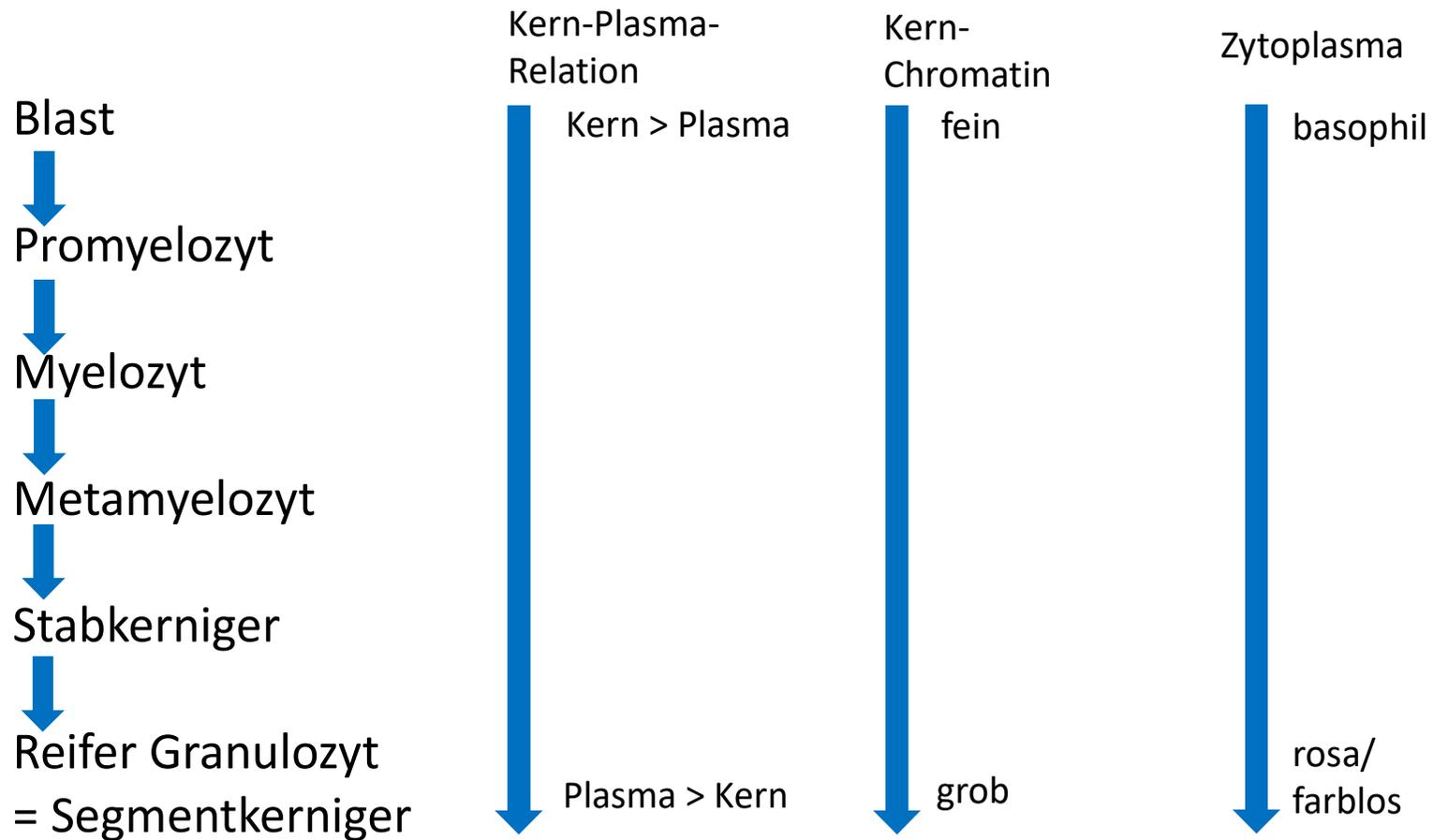
- Differenzierung zwischen reaktiven vs malignen Blutbildveränderungen
  - Unterschiede chronische vs akute Leukämie erkennen können
  - Grober Überblick der diagnostischen Seite der Hämato-Onkologie
-

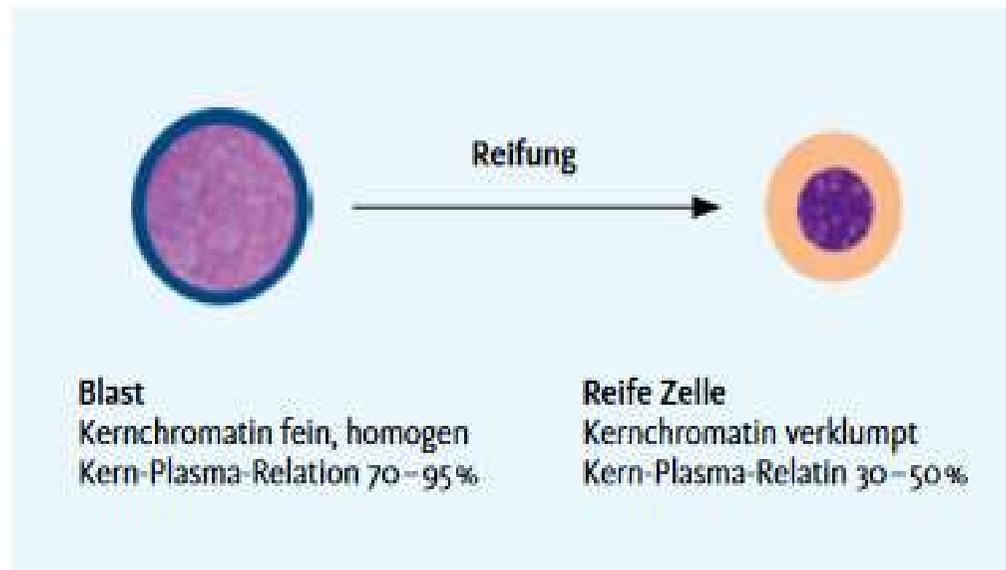
## Hämatopoese (vereinfacht)

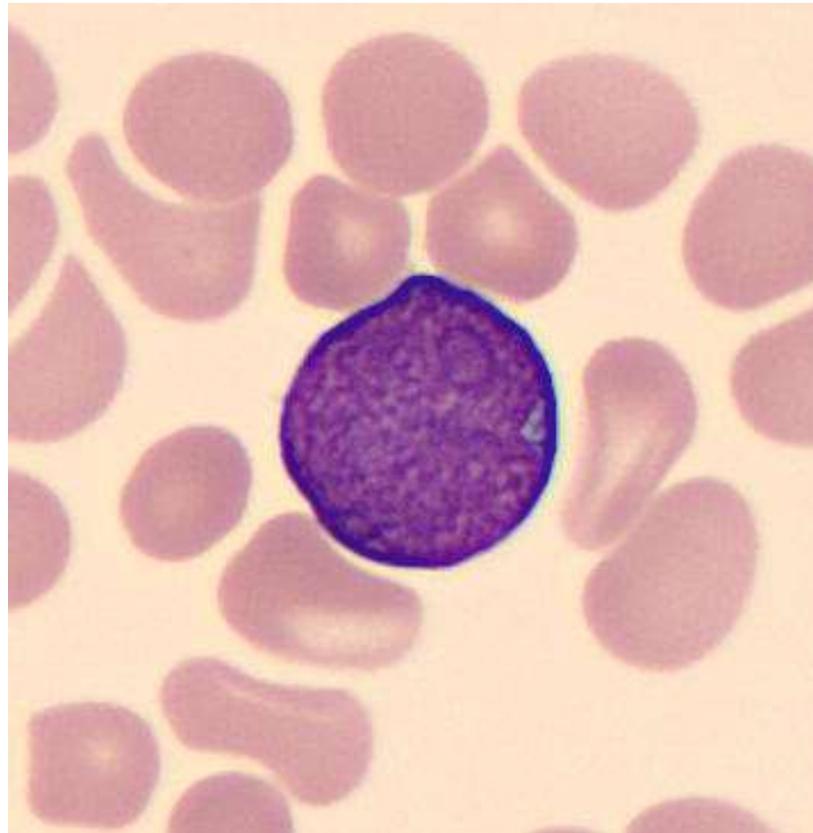




# Granulopoese







Akute Leukämie

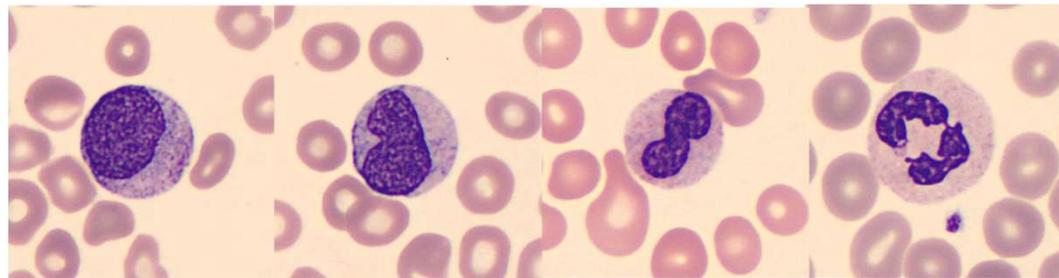
## Gründe für ein Vorkommen von Blasten im peripheren Blut

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

## Begriffe

- Linksverschiebung - das Auftreten von unreifen Granulozyten im Differenzialblutbild; kann **reaktiv** oder **pathologisch** sein
  - Granulozytopenie = Leukozytopenie = Neutropenie = Neutrophilen  $< 1,5 \times 10^3$  Zellen/ $\mu$ l
  - Agranulozytose = Neutrophilen  $< 0,5 \times 10^3$  Zellen/ $\mu$ l
  - Leukämie - massive Vermehrung der Leukozyten mit Ausschwemmung ins Blut
    - entstehen im Knochenmark
    - **myeloisch / lymphatisch**
    - **akut / chronisch**
  - Lymphome – entstehen in **lymphatischen Organen** (Lymphknoten, Milz) und in **extralymphatischen Organen** (z.B. Magen)
    - **Hodgkin-Lymphome / Non-Hodgkin-Lymphome**
-

## Reaktive Linksverschiebung

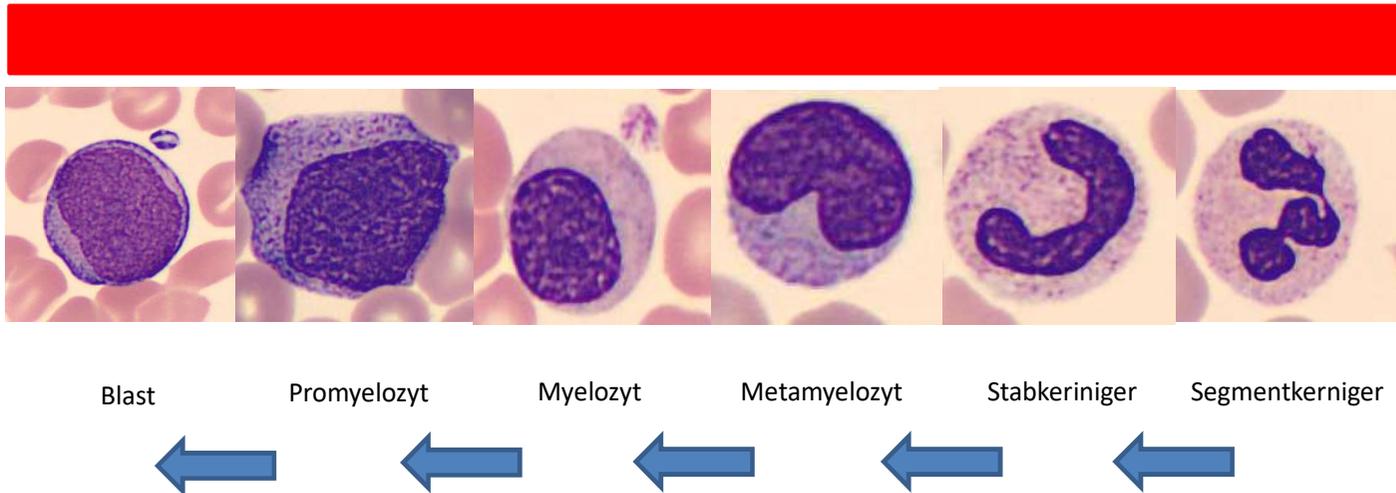


Myelozyt      Metamyelozyt      Stabkerniger      Segmentkerniger

←      ←      ←

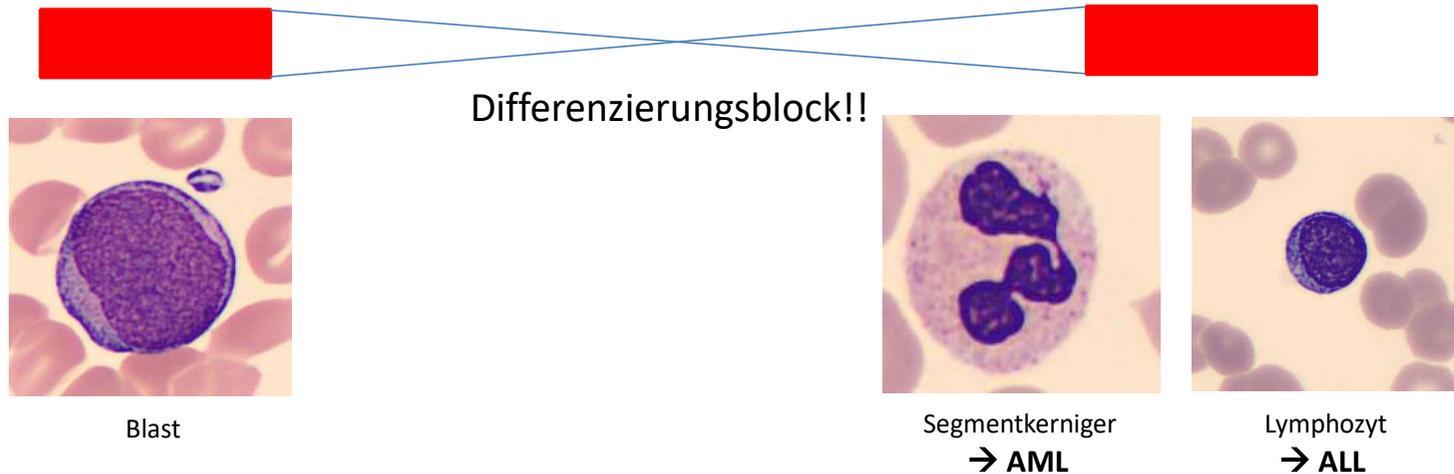
- im Rahmen von Infektionen:  
Leukozyten sind zwar noch nicht vollständig ausgereift, jedoch bereits soweit differenziert, dass sie Abwehrfunktionen übernehmen können
- im peripheren BB Auftreten von undifferenzierten Vorstufen **bis zum Myelozyten** möglich
- häufig Anzahl der **Stabkernigen erhöht**

## Pathologische Linksverschiebung: Buntes Bild



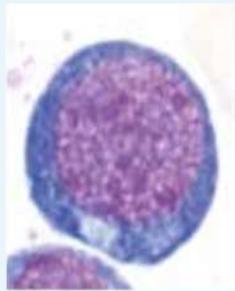
- es sind **alle** oder **mehrere** Leukozytenvorstufen im peripheren Blut vertreten
- typisch für **CML**

## Pathologische Linksverschiebung: Hiatus Leucaemicus



- Auftreten von sehr frühen Leukozytenformen (**Blasten**) im peripheren BB
- Cave: Differenzierungsblock = Blasten so maligne verändert, dass sie sich nicht mehr differenzieren können
- Wegweisend für **Akute Leukämien** (AML, ALL)
- **Mononukleäres Bild**

## Blasten in der panoptischen Pappenheimfärbung [7]



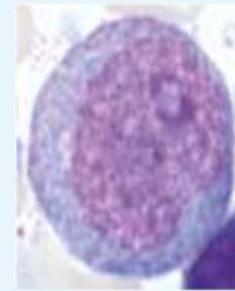
**Bild 1**  
Proerythroblast;  
Größe 14–18 µm,  
K-P-R 70%, Zyto-  
plasma tief basophil,  
Golgi-Zone



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



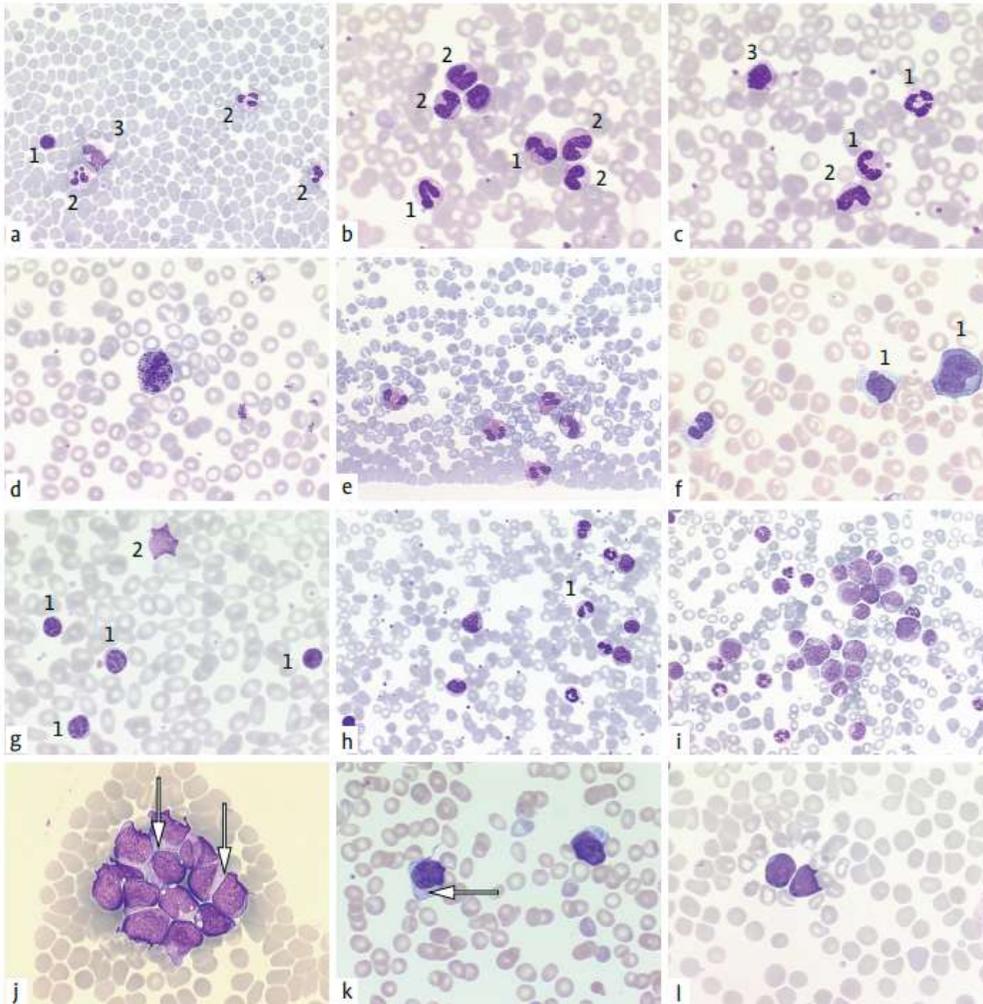
**Bild 3**  
Lymphoblast;  
Größe: 14–16 µm,  
K-P-R 90%,  
schmales Zytoplasma,  
mittel basophil



**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 Zyto-  
plasma, Vakuolen +/-



**Abb. 7.20:**

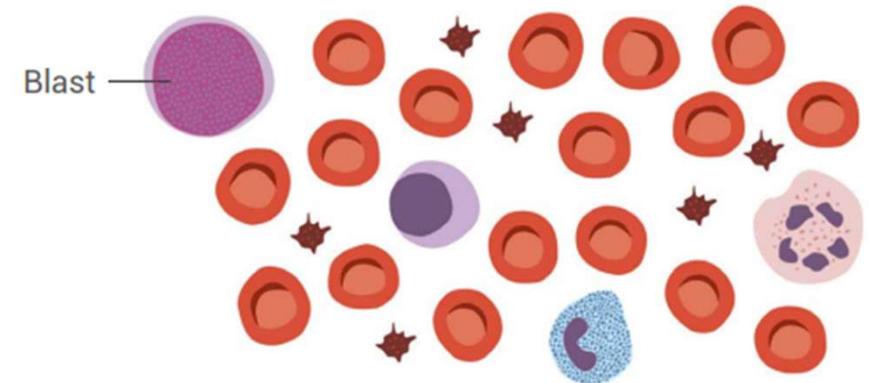
- (a) Normales Blutbild, 1: Lymphozyten; 2: neutrophile segmentkernige Granulozyten; 3: Monozyt
- (b) Linksverschiebung, 1: stabkernige neutrophile Granulozyten; 2: Metamyelozyt
- (c) Sepsis, 1: stabkerniger Granulozyt; 2: Metamyelozyt; 3: Myelozyt
- (d) Basophiler Granulozyt
- (e) Eosinophilie
- (f) Epstein-Barr-Virusinfektion, 1: „Virozyten“
- (g) Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL), 1: typische CLL-Zellen; 2: Gumprechtsche Kernschatten
- (h) Chronische myeloische Leukämie mit pathologischer Linksverschiebung, 1: Pseudo-Pelger-Zelle
- (i) Chronische myeloische Leukämie mit pathologischer Linksverschiebung bis zum Promyelozyten
- (j, k) Akute myeloische Leukämie, Myeloblasten mit Auer-Stäbchen im Zytoplasma (Pfeile)
- (l) Akute lymphatische Leukämie

# Akute Leukämien

- Gesamtleukozytenzahl kann normal, erhöht oder vermindert sein
  - Nachweis von  $\geq 20\%$  **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)
-

## Akute Leukämien- Diagnostik

1. Differenzialblutbild (Durchflusszytometrie) →
2. Peripher Blutausstrich → Morphologische Beurteilung für Blasten →
3. Knochenmarkpunktion → Morphologische Beurteilung für Blasten → Durchflusszytometrie (Immunphänotypisierung) →
4. Zytogenetische Diagnostik bzw. FISH → Nachweis von Chromosomenaberrationen →
5. Molekulargenetische Diagnostik (PCR) → Nachweis von genetischen Aberrationen  
z.B.  $t(15;17)$  – hinweisend auf APL (Akute Promyelozytenleukämie)



Erhöhte/verminderte/normale  
Leukozytenzahl

Laborchemische Zeichen von  
Zellzerfall:

- LDH ↑
- Harnsäure ↑

Liquorpunktion

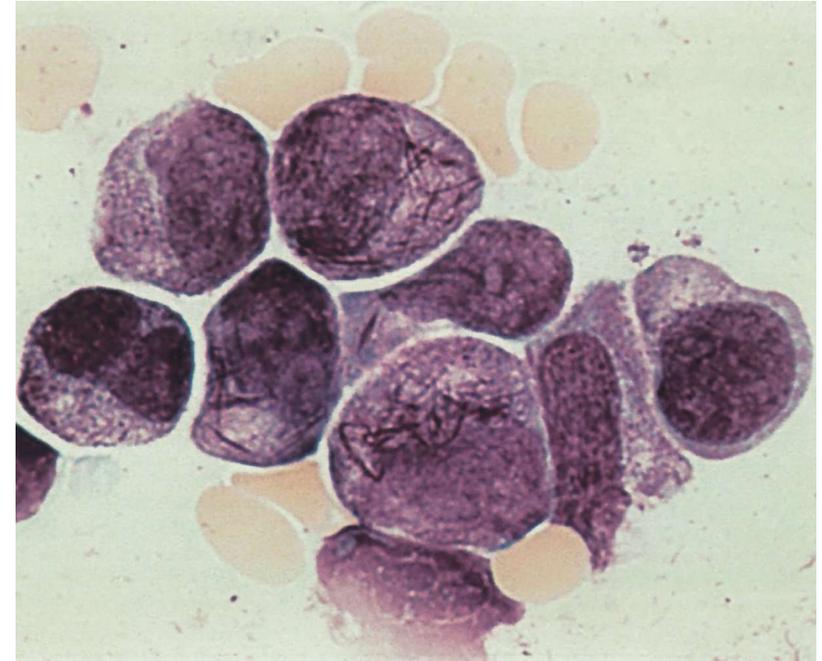
- Ausschluss von ZNS-Befall
- Standard-Diagnostik bei ALL

Bildgebung

- Röntgen
- CT
- Sonografie

## AML

- Häufigkeitsgipfel im **höheren Erwachsenenalter**
- FAB – Klassifikation –berücksichtigt zytomorphologische Kriterien; FAB wird auch für MDS benutzt
- Neuere WHO-Klassifikation –nach zytogenetischen und molekulargenetischen Kriterien
- (Myelo)Blasten sind > 20 % der Zellen im KM
- **Auer-Stäbchen** (in der **Myeloperoxidase**-Färbung der Ausstriche)
- Unterscheidung zwischen Myeloblasten und Lymphoblasten → **Durchflusszytometrie**
- ausgeprägte Granulozytopenie und Thrombozytopenie → Anfälligkeit für **bakterielle** und **mykotische Infektionen** (Candida albicans)
- Oft LDH i.S. ↑↑
- Oft Harnsäure ↑↑
- **Akute Promyeloische Leukämie (APL) : Gefahr vor lebensbedrohlichen Blutungen aufgrund DIC**



### Günstige Prognose:

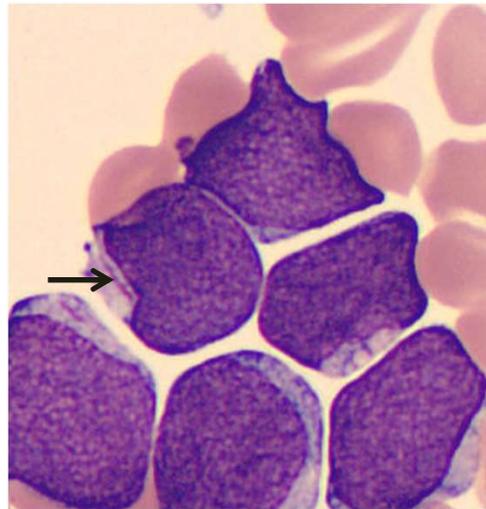
- t(15;17)
- Niedrige Leukozytenzahl bei Erstdiagnose
- De-Novo-Erkrankung

### Ungünstige Prognose:

- Komplexes Aberrationsmuster
- Rezidiv/therapierefraktäre AML
- Hohes Alter
- Ausgepr. Thrombozytopenie

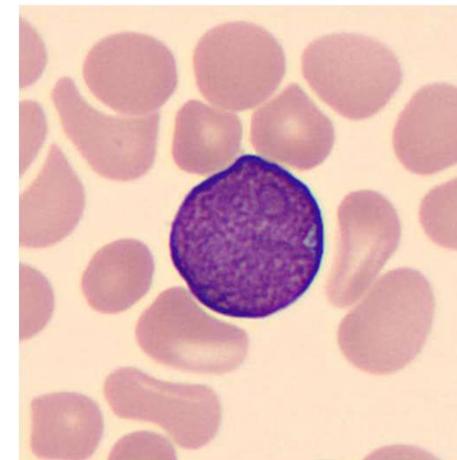
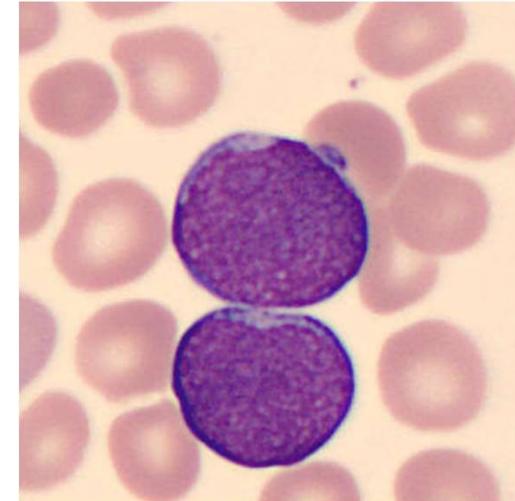
# Auer-Stäbchen

- 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
- Können auch bei MDS vorkommen



## ALL

- Häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter
- Häufigste Leukämieform im Kindesalter
- frühzeitige leukämische Infiltration in die Leber und Milz (Hepatosplenomegalie), Haut, Tränendrüsen, Augen, Meningen, Knochen und Thymus
- 2 Linien: B-ALL und T-ALL
- Unspezifische grippale Symptomatik (**Fieber, Schwitzen, Gelenkschmerzen**) + **Lymphadenopathie**
- Knochenbefall → **Gliederschmerzen** → Kinder verweigern das Laufen und wollen getragen werden
- **Schwäche, petechiale Spontanblutungen** und **Hämatome**, erhöhte **Infektanfälligkeit**
- **ZNS-Befall (Meningeosis leucaemica)**: Die Liquorpunktion bei Kindern mit ALL ist obligat, auch wenn keine ZNS – Symptome bestehen
- Cave: T-ALL: Thymusbefall durch T-Lymphozyten-Vorläuferzellen → Mediastinumerbreiterung → Stridor
- Oft Lymphozytose



## ALL

- Oft Leukostase-Syndrom
- Knochenmarkbefund – hyperzellulär ( $\geq 25\%$  **Blasten**) und monomorphes Bild

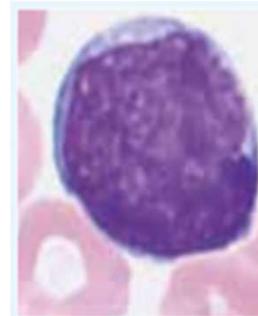
### B-ALL:

- Pro-B-ALL
- c-B-ALL
- Prä-B-ALL

c-ALL und prä-B-ALL zeigen eine Philadelphia-Translokation t(9;22)

### T-ALL:

- Frühe T-ALL
- Intermediäre T-ALL
- Reife T-ALL



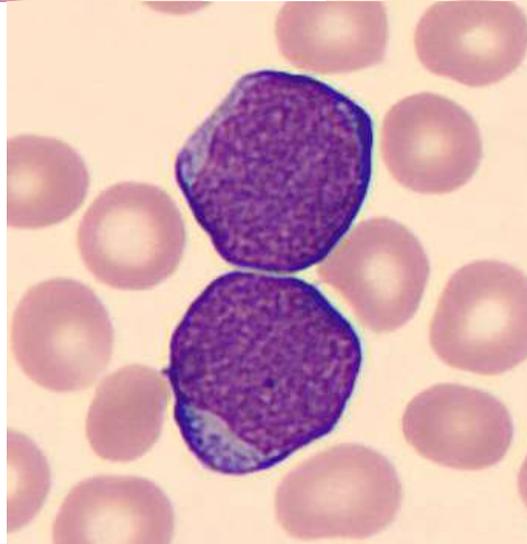
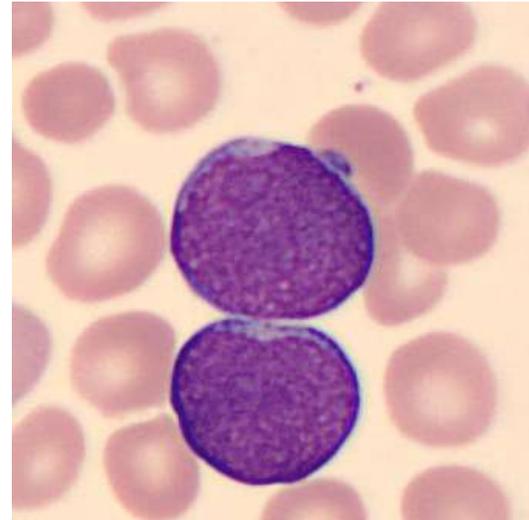
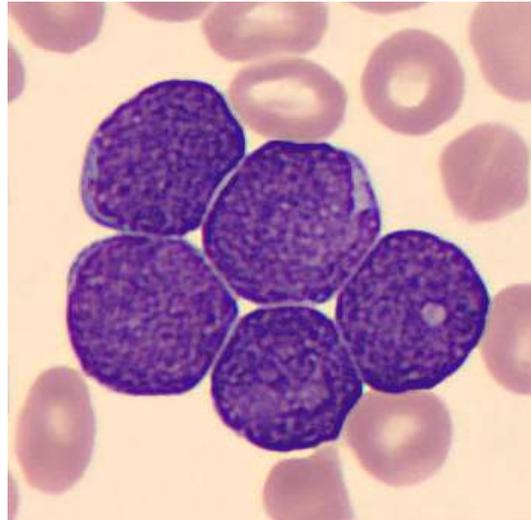
**Bild 3**  
Lymphoblast;  
Größe: 14–16  $\mu\text{m}$ ,  
K-P-R 90%,  
schmales Zytoplasma,  
mittel basophil

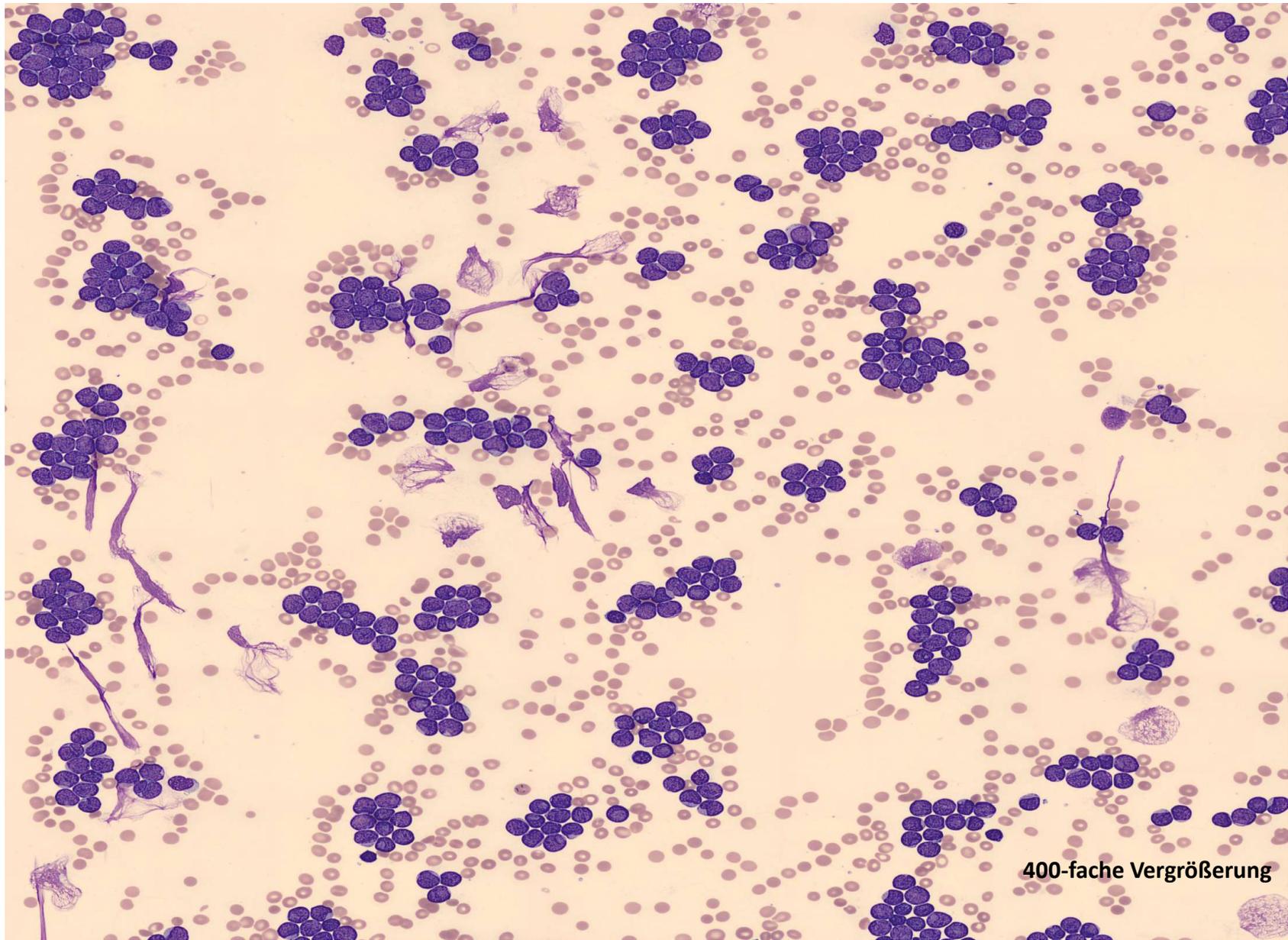
### Günstige Prognose:

- Junges Alter (2-10 Jahre)
- Leukozytenlast  $< 30.000 /\mu\text{l}$
- c-B-ALL

### Schlechte Prognose:

- Fortgeschrittenes Alter
- T-ALL
- pro-B-ALL





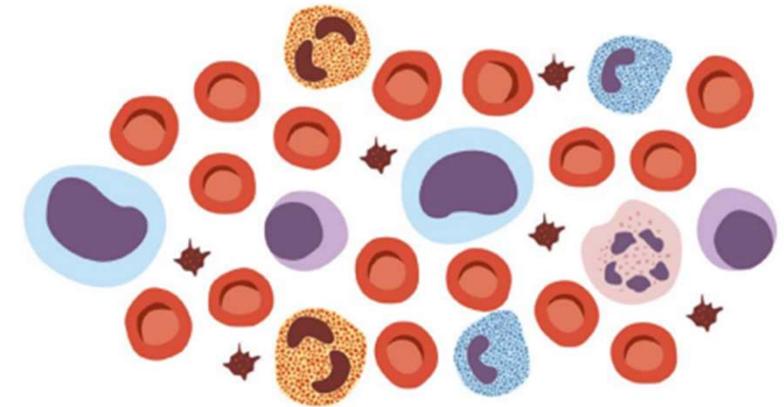
400-fache Vergrößerung

# Chronische Leukämien

- Gesamtleukozytenzahl **häufig stark 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)

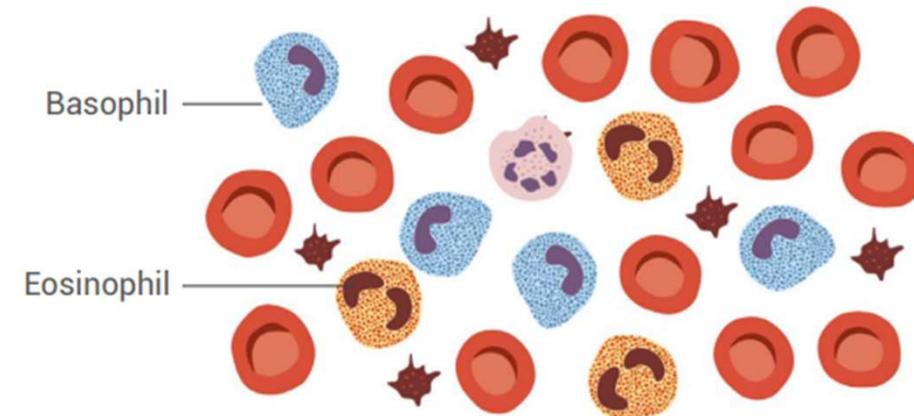
Cave: Anämie und Thrombozytopenie sind nicht obligat!

- zwei Formen: myeloisch oder lymphatisch
- peripheres Blutbild: „**Buntes Bild**“ bei CML bzw.  
**mononucleäres Bild** bei CLL (fast ausschließlich reife  
Lymphozyten)



## CML

- Häufigkeitsgipfel **im höheren Erwachsenenalter**
- **Philadelphia-Translokation t (9;22)** → BCR-ABL-Fusionsgen  
→ **kontinuierliche Tyrosinkinase-Aktivität** → massive Proliferation insbesondere funktionsfähiger Granulozyten
- Klinik abhängig von den chromosomalen Veränderungen, die im Laufe der Erkrankung entstehen
- Extramedulläre Blut-bildende neoplastische Absiedlungen (in der Milz und Leber) → **Splenomegalie**
- Oberbauchschmerzen (**Kapseldehnung**)
- **pulmonale Infiltrate** durch die extreme Leukozytose
- **Priapismus**
- **Exophthalmus** durch leukämische Infiltration des Retrobulbärraumes und der Augenmuskeln
- Cave: **Lymphknoten-Beteiligung ist untypisch**, da die myeloische, nicht die lymphatische Reihe betroffen ist



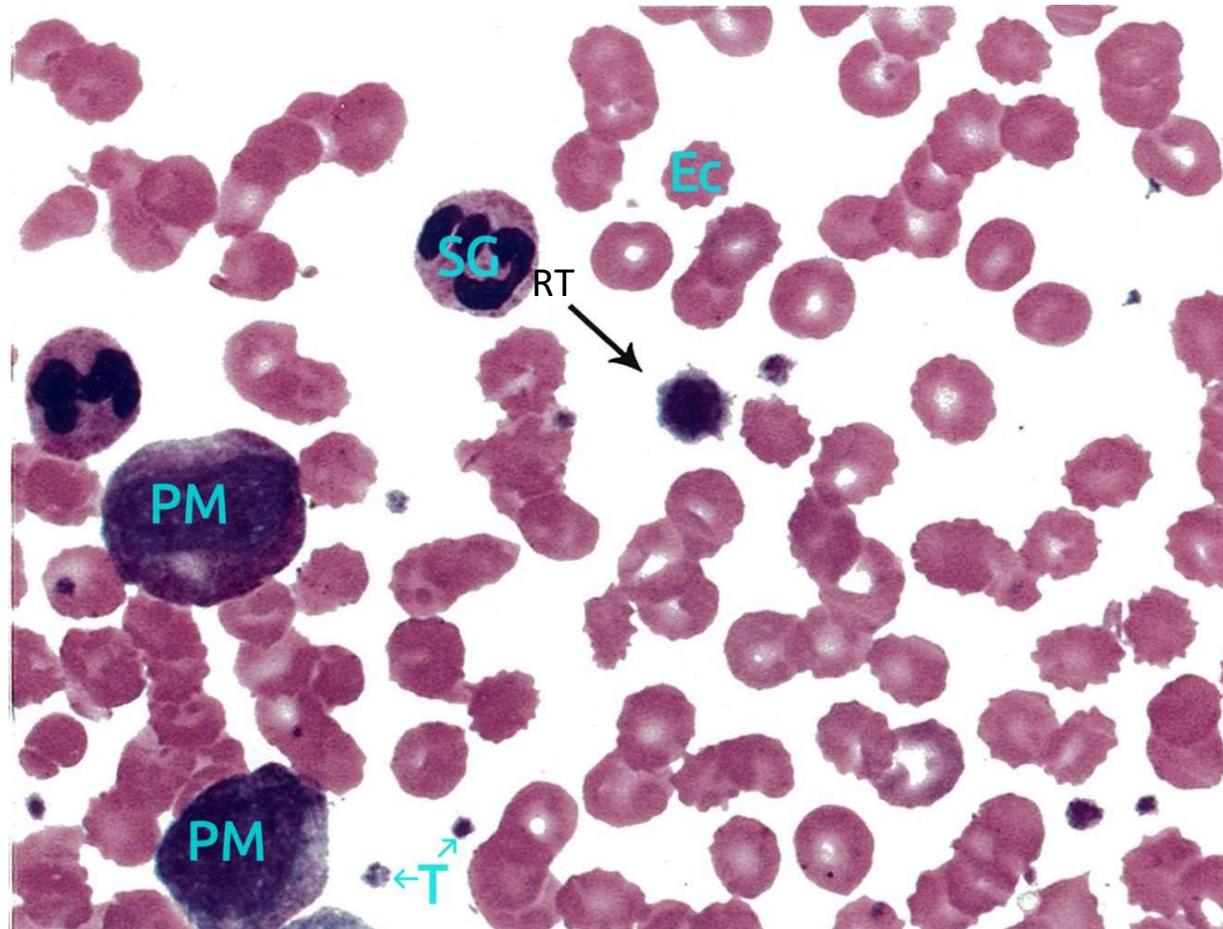
CML – basophilia and eosinophilia

Günstige Prognose:

- Nur wenige Blasten im Peripherblut

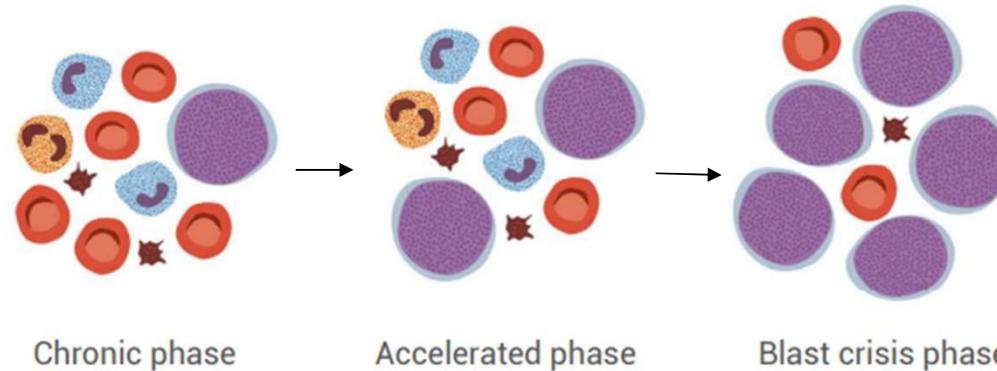
Ungünstige Prognose:

- Zunehmende Basophilie

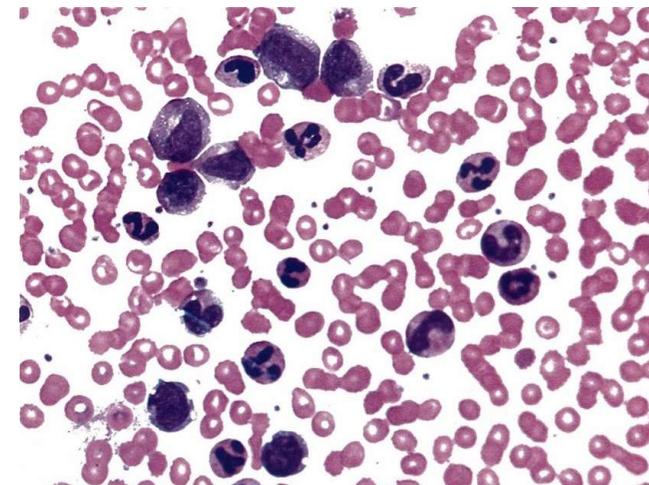


Riesenthrombozyt (RT)- typisch für CML oder MDS

## CML

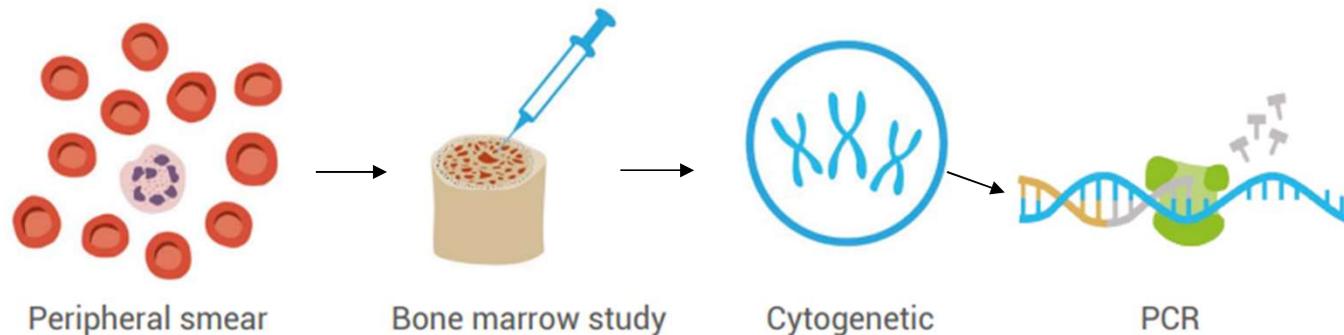


- 3 Stadien: Chronische Phase → Akkzelerationsphase → Blastenkrise
- **Chronische Phase:** < 10 % Blasten im Peripherblut
- **Akkzelerationsphase:** 10 – 20 % Blasten
- **Blastenkrise:** ≥ 20 % Blasten = Stark reduzierter Allgemeinzustand mit Symptomen wie bei einer AML oder ALL



Chronische Phase von CML

## CML - Diagnostik



1. Differenzial-Blutbild → Massive Pleozytose mit unreifen Granulozyten (**Buntes Bild**), **Riesenthrombozyten**; **extreme Leukozytose (> 500.000 / $\mu$ l)**, **Basophilie**, meist auch **Eosinophilie** →
  - **Cave**: Eine zunehmende Basophilie wird im Sinne einer Akkzeleration der CML gewertet.
2. Peripherer Blutausstrich → zytomorphologische Beurteilung →
3. **Knochenmarkpunktion** → Zytologische Diagnostik → Zytogenetische Diagnostik
3. **Zytogenetik** → Nachweis von **t (9;22)** →
  - **Cave**: **t (9;22)** kommt auch bei **ALL** und **GIST** (gastrointestinales Stroma-Tumor) vor
4. PCR → Nachweis der **BCR-ABL1-Fusionsgentskripte**
  - **Cave**: Die Immunphänotypisierung mittels Durchflusszytometrie hilft nicht, da es keine spezifische Oberflächenantigene auf den Tumorzellen gibt.

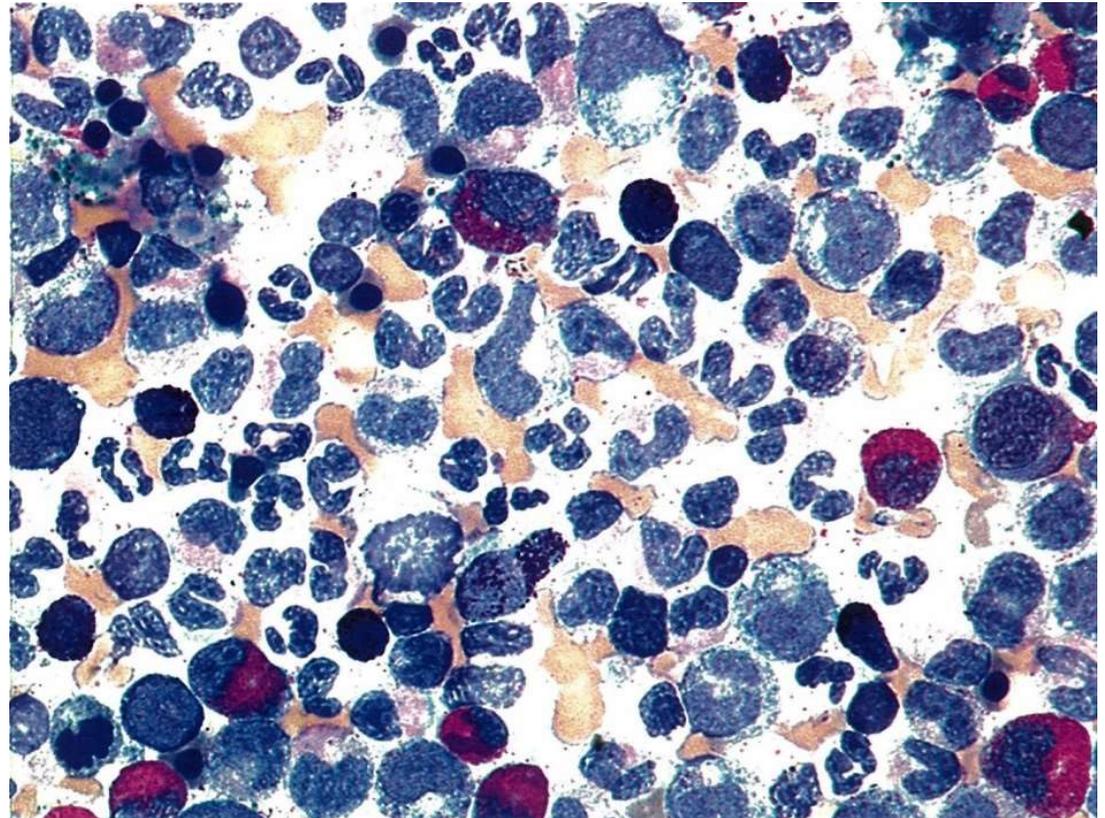
## CML - Diagnostik

**Cave:** Eosinophilie tritt auch bei Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen gehäuft auf.

**Cave:** CML zeichnet sich durch eine **deutlich verminderte Alkalische Phosphatase (AP)** aus

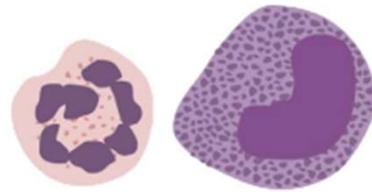
**Cave:** Bei fast allen myeloproliferativen Erkrankungen ist die AP erhöht oder im Normbereich

- Laborchemische Zeichen eines erhöhten Zellumsatzes:
  - LDH ↑
  - Harnsäure ↑



Hyperzelluläres Knochenmark, Eosinophilie,  
Buntes Bild

## MDS



Dysplastic cells

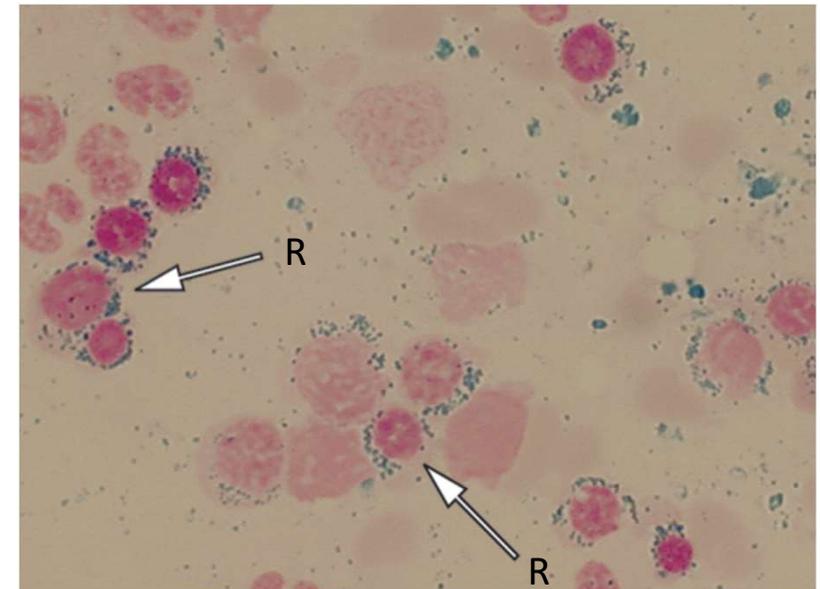


Pseudo Pelget-Huet cell



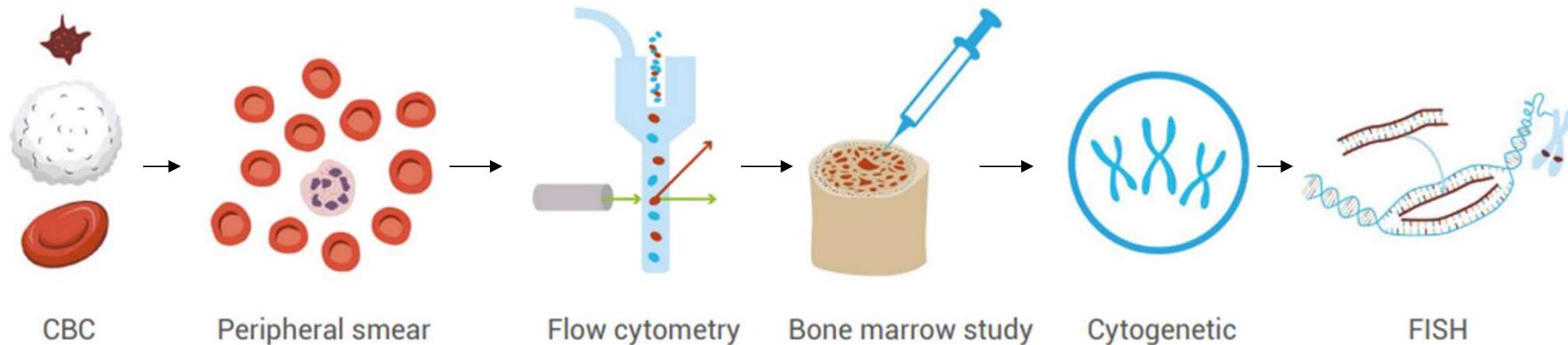
Dysplastic RBC

- Klonale Dysplasie von **pluripotenten Stammzellen** im Knochenmark → viele Zellen von Minderqualität → systematische Zerstörung der dysplastischen Zellen bevor sie in Zirkulation eingetreten sind → **Zytopenie**
- 90% aller MDS sind **primär**, d.h. aufgrund typischer genetischer/chromosomaler Veränderungen ohne Nachweis exogener Noxen
- 10% sekundär → genetische Veränderungen + externe Noxen
- Externe Noxen: Zytostatika-Therapie, ionisierende Strahlung, Benzol



Ringsideroblasten (R)

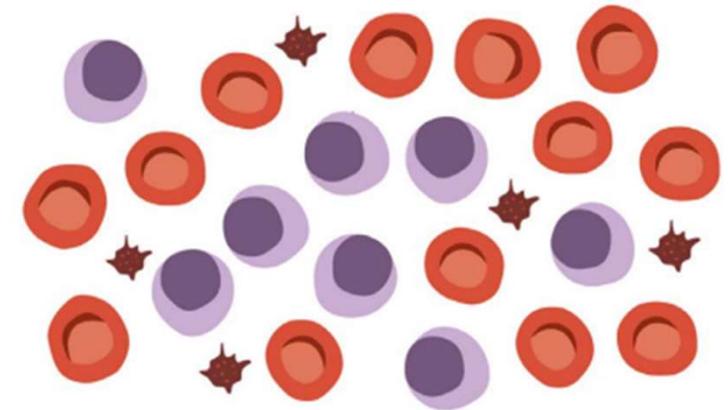
## MDS - Diagnostik



1. Blutbild: normozytäre oder **makrozytäre** Anämie →
2. Differenzial-Blutbild: **Uni-, Bi- oder Pan-Zytopenie** →
3. Peripherer Blutausstrich → Dysplastische Zellen, **Pseudo Pelget-Huet Zellen, Ringsideroblasten (dysplastische RBCs)** →
4. Knochenmarkpunktion → a) zytomorphologische Beurteilung: **Hyperzelluläres Knochenmark**;  
Cave: Blasten sollen **< 20 %** sein. Bei **≥ 20 %** spricht man von AML ; b) Durchflusszytometrie: um den **Blastenanteil zu erfassen** →
5. Zytogenetik und/oder FISH

## CLL

- **Niedrig malignes B-Zell-Non-Hodgkin- Lymphom**, der leukämisch verläuft
- Erkrankung des **hohen Alters** (> 70 J)
- Schleichender Beginn
- Proliferation **immuninkompetenter B-Lymphozyten** mit **verlängertem Lebensdauer** im peripheren Blut → Infiltration von **Lymphknoten, Knochenmark, Leber** und **Milz** → **Indolente Lymphadenopathie + Splenomegalie (extramedulläre Blutbildung)**
- Infiltration von nicht-lymphatischen Organen möglich, aber selten (**Pleura, Lungen, Niere, Gonaden**)
- Pruritus (sine materia)
- Zweit-Malignom-Entwicklung möglich



CLL—absolute lymphocyte count > 5,000

### Prognostisch wichtige Faktoren (Binet-Kriterien):

1. Grad der Knochenmark-Infiltration
  - **Grad der Lymphopenie**
  - **Grad der Anämie**
  - **Grad der Thrombozytopenie**
2. Anzahl der beteiligten **Lymphknoten-Stationen**

## CLL - Diagnostik

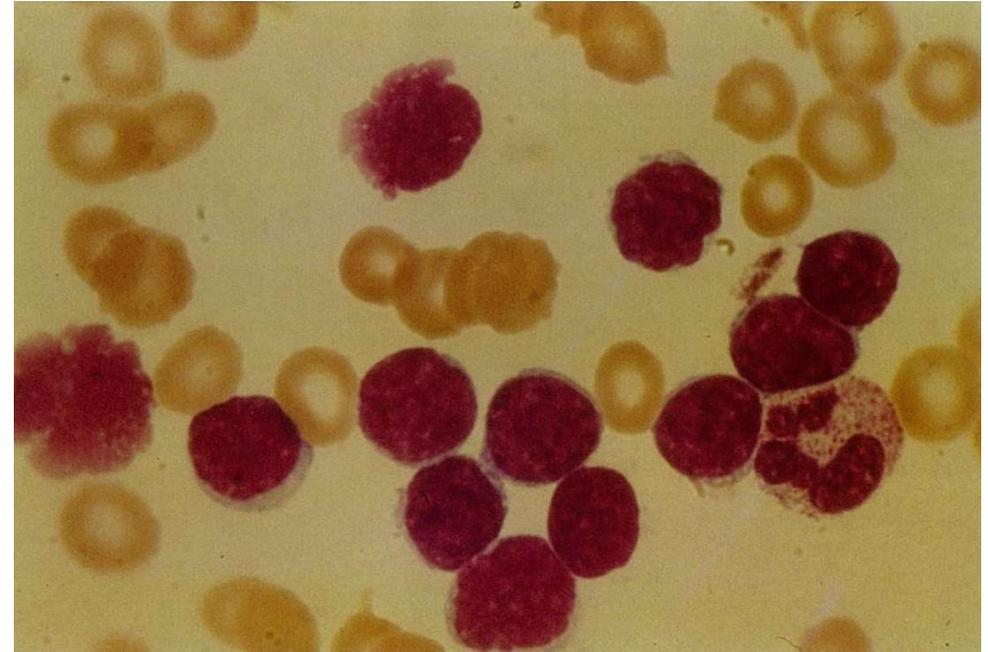
1. Differenzial-Blutbild (Durchflusszytometrie):  
**Lymphozytose (> 5.000 / $\mu$ l und über 4 Wochen)**,  
Kernschatten  $\rightarrow$
2. Peripherer Blutausstrich: **mononukleäres Bild** mit vielen  
**reifen, kleinen Lymphozyten; Gumprecht-Kernschatten**  $\rightarrow$
3. **Immunphänotypisierung**: Oberflächen-Antigene CD 5,  
**CD 19, CD 20, CD 23**  $\rightarrow$

Cave: Die Durchflusszytometrie vom Peripherblut ist oft für die Diagnosestellung ausreichend. Sollte das nicht der Fall sein, ist eine Knochenmarkpunktion notwendig.

Cave: Gumprecht-Kernschatten = Artefakt; kommt durch zerquetschte reife Lymphozyten zustande. **Nicht beweisend.**

4. Knochenmarkpunktion: hoher Anteil (>30 %) reifer Lymphozyten

Cave: Knochenmark-Infiltration möglich  $\rightarrow$  **Neutropenie!**



Kleine, reife aber immuninkompetente B-Lymphozyten

## CLL

Cave: **Serum - Elektrophorese:**  
Nachweis einer **Freienleichtkettenrestriktion**  
(überwiegend Kappa oder überwiegend Lambda)  
→ **Antikörpermangel-Syndrom**

### Wichtige Komplikationen von CLL:

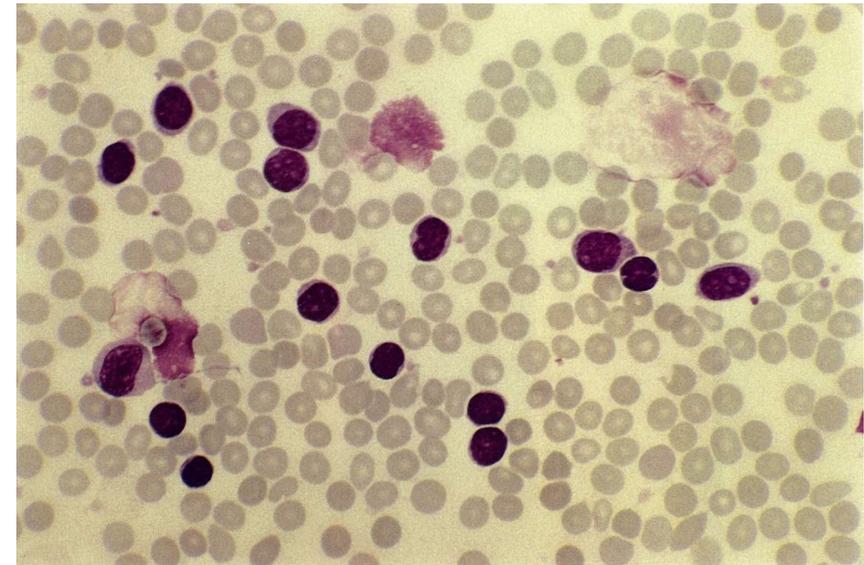
#### 1. **Antikörpermangel-Syndrom:**

**B-Zell-Defekt** → Verdrängung funktionsfähiger B-Lymphozyten →  
weniger Plasmazellen → **Hypogammaglobulinämie** (Reduktion der  
γ-Globulin-Fraktion in der Serum-Elektrophorese) bzw. nicht  
erklärbare monoklonale Gammopathie → Antikörpermangel →  
**erhöhte Anfälligkeit für Bakterien**

#### 2. **Richter-Syndrom** – Transformation der CLL in ein hoch-malignes Non-Hodgkin-Lymphom

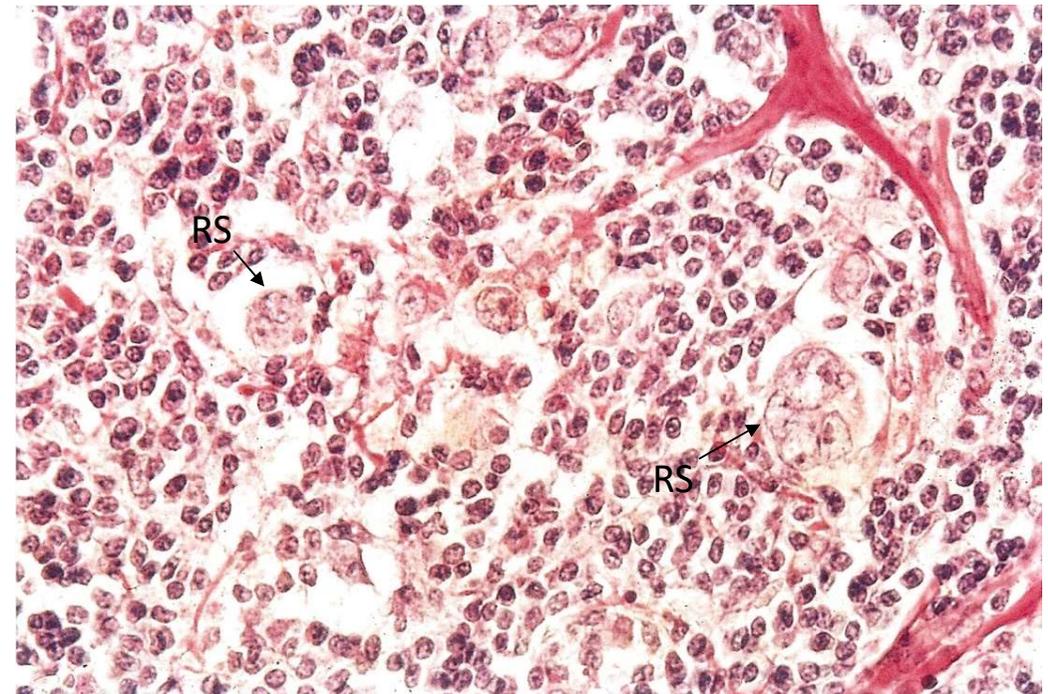
- erhöhte Teilungsrate der Lymphozyten
- B-Symptomatik
- LDH ↑↑

#### 3. **AIHA** (autoimmunhämolytische Anämie)



## DD: Hodgkin-Lymphom (Lymphogranulomatose)

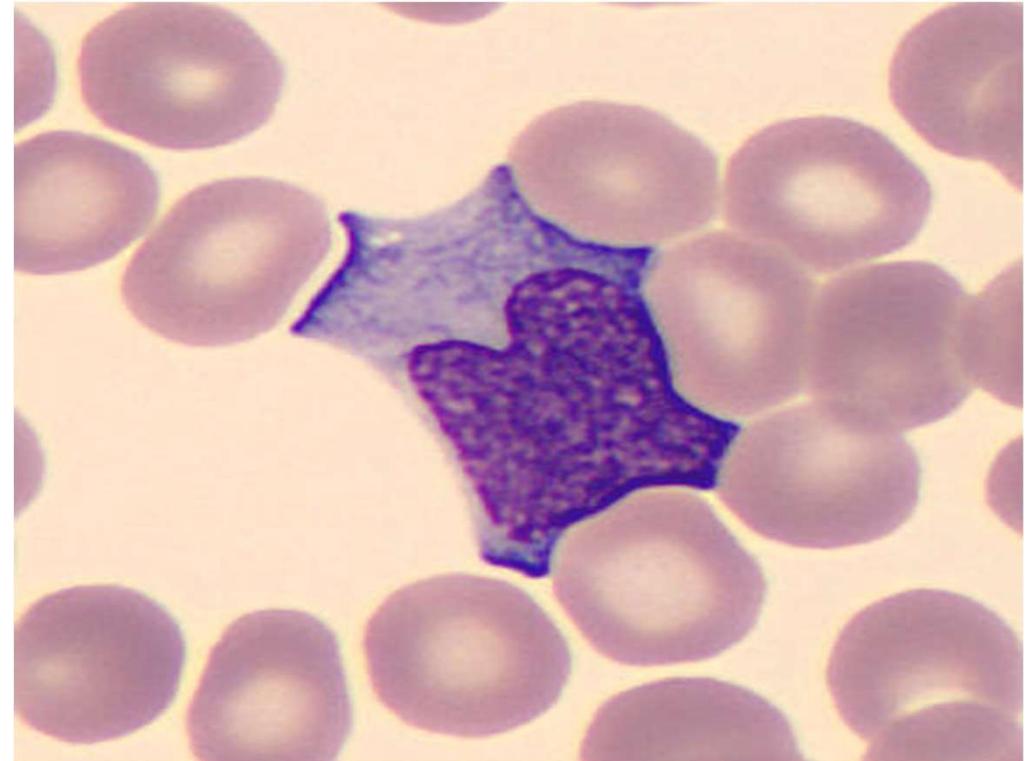
- Cave: im **jungen** Alter
- **B-Symptomatik** + schmerzlos vergrößerte und zu **Konglomeraten verbackene Lymphknoten (Zervikal)**
- Assoziation mit **EBV** und seltener HIV
- Erhöhtes Risiko einer Sekundärneoplasie insb. AML, MDS, NHL
  
- **Absolute Eosinophilie** und **absolute Lymphopenie** im Peripherblut
- **Reed-Sternberg-Zellen** (maligne monoklonale B-Lymphozyten) in befallenen Lymphknoten (beweisend)  
**Cave:** Reed-Sternberg-Zellen am Anfang nur in den Lymphknoten, später auch extramedulär



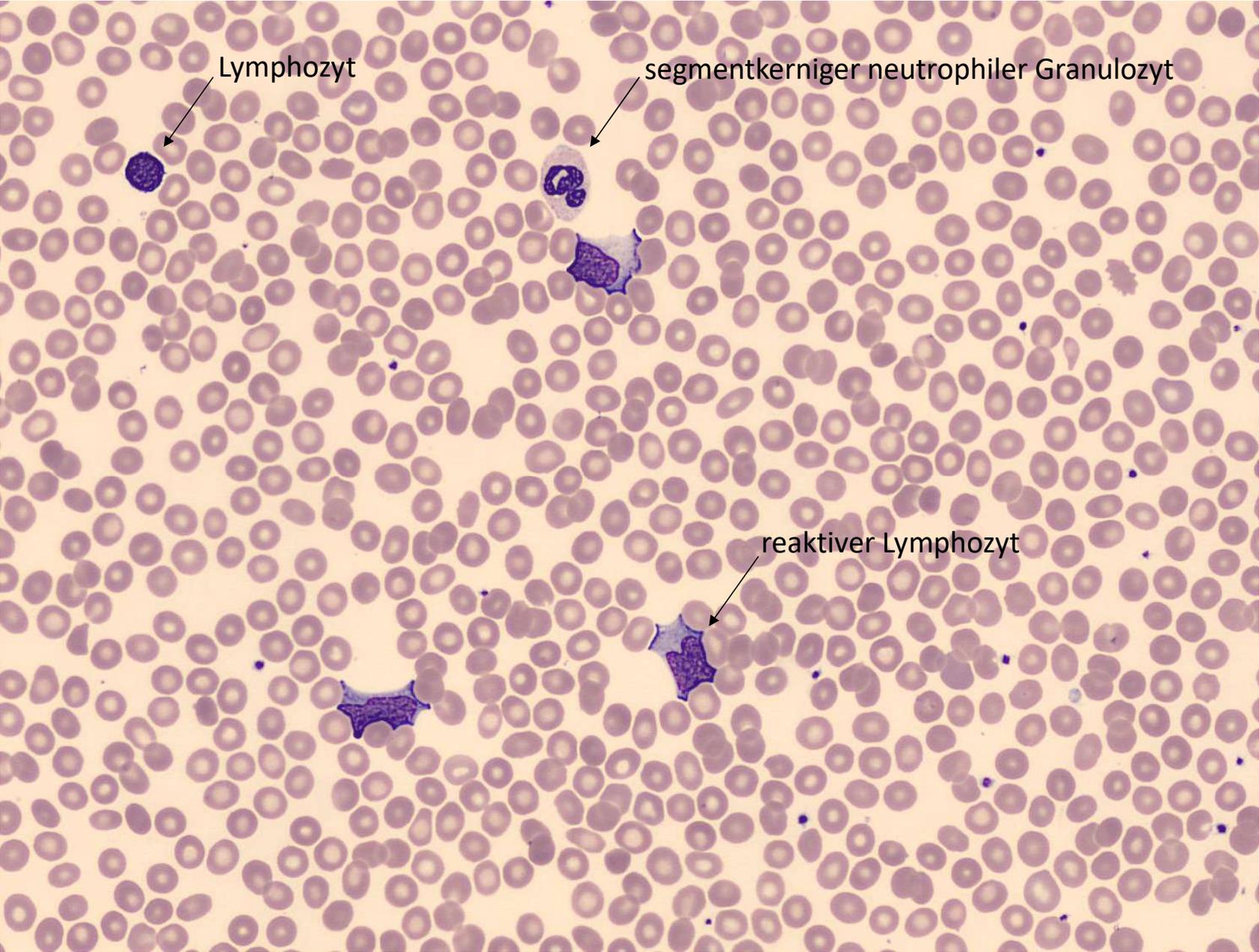
Reed-Sternberg-Zellen (RS): Großer unregelmäßiger Kern, prominenter Nukleolus

## DD: Infektiöse Mononukleose

- im **jungen** Alter
- **Epstein-Barr-Virusinfektion**
- Symmetrische Schwellung der Halslymphknoten
- Angina tonsillaris mit weiß-gräulichen Belägen
- **Splenomegalie** → **Milzrupturgefahr**
- 40 bis 90% aktivierte mononukleäre Lymphozyten (Pfeiffer-Zellen, Virozyten, reaktive Lymphozyten)
- Leukozytose mit **relativer** und **absoluter Lymphozytose**
- Laborchemisch:
  - LDH ↑
  - Transaminasen (bei hepatischer Beteiligung) ↑



Reaktiver Lymphozyt (Pfeiffer-Zelle)



Lymphozyt

segmentkerniger neutrophiler Granulozyt

reaktiver Lymphozyt

# Anämien

*Teil 2*

## Lernziele

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

# Anämien

Bildungsstörung der Erythrozyten	Abbau der Erythrozyten	Verlust von Erythrozyten
Eisenmangel	hämolytische Anämien	Akute Blutung
DNA-Bildungsstörungen - Vitamin B12-Mangel - Folsäuremangel	- intravasal: Sichelzellanämie Thalassämie	
Stammzelle: - Leukämien - Myelodysplastisches Syndrom	- intra- und extravasal: Antikörperbedingte Anämien (z.B. autoimmunhämolytische Anämie)	
Aplastische Anämie	- extravasal: Hyperspleniesyndrom (unspezifisch, z.B. Pfortaderthrombose, Leberzirrhose, CML, PV, PM)	
Chronische Erkrankungen (ACD)		

**Anämie** – Verminderung des Hämoglobins (Hb) < 12 g/dl bei Frauen und < 13 g/dl bei Männern

### **Kleines Blutbild:**

- Hämoglobin (g/dl) = **Hämoglobinkonzentration**
- Erythrozytenzahl (Mio/ $\mu$ l)
- Hämatokrit (%) - entspricht dem **Volumenanteil der Zellen am Blutvolumen**

**3-er Regel für Hkt:** Erythrozytenzahl (Mio/ $\mu$ l) x 3 = Hb-Wert (g/dl) x 3 = Hamatokrit- Wert (%)

### **Erythrozyten-Indizes**

- MCV (fl) = Hämatokrit (%) / Erythrozytenzahl [Mio/ $\mu$ l]
- MCH (pg) = Hämoglobinkonzentration [g/dl] / Erythrozytenzahl [Mio/ $\mu$ l]
- MCHC (g/l) = MCHC = Hämoglobinkonzentration im Blut (g/dl) / Hämatokrit (%)

**Cave:** Hämolyse → indirektes Bili (wasserunlöslich) → Bindung an Albumin → Transport in die Leber  
→ Konjugation zu direktem Bili (wasserlöslich)

---

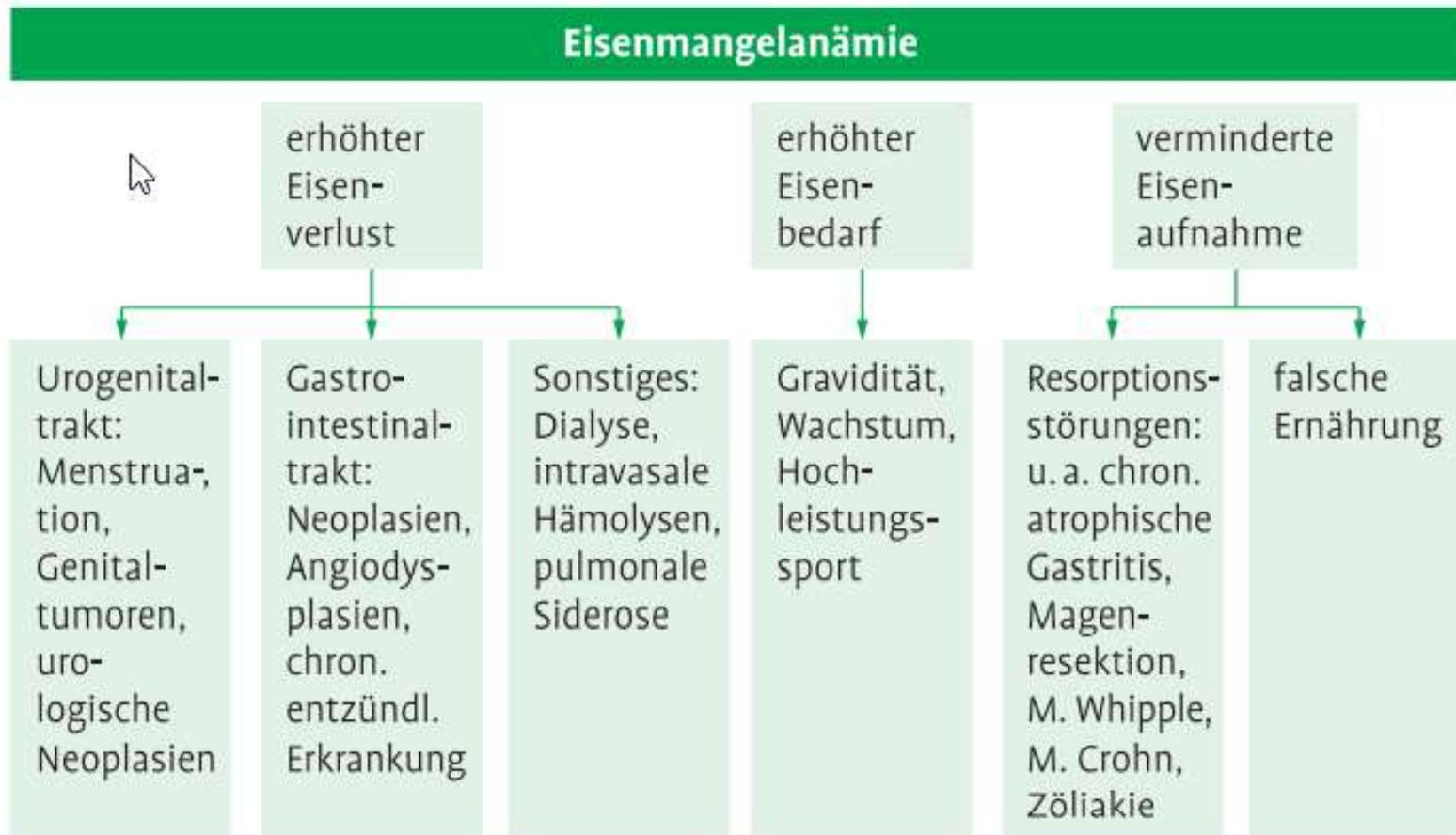
## Morphologie der Erythrozyten

- 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
-

# Anämien

<b>Mikrozytär Hypochrom</b> <b>MCV &lt; 80 fl , MCH - ↓</b>	<b>Normozytär Normochrom</b> <b>MCV 80-96 fl , MCH - n</b>	<b>Makrozytär Hyperchrom</b> <b>MCV &gt; 96 fl , MCH - ↑</b>
Eisenmangel	Akute Blutung	Megaloblastäre Anämie - Vitamin B12- Mangel - Folsäure-Mangel
Thalassämie	Hämolytische Anämien - Intravasale Hämolyse - Extravasale Hämolyse	MDS
ACD	renale Anämie	Alkohol
	Aplastische Anämie	Chemotherapie, CML

# Eisenmangel



# Eisenmangel

- Häufigste Anämieform
- Hypochrom und mikrozytär
- Symptom, nicht Diagnose → Ursachenforschung !
- Wird durch die Verminderung des Speichereisens belegt
- Anulozyten – Erys mit zentraler Aufhellung
- Anisozytose-unterschiedlich große Erythrozyten

- Ferritin i. S. ↓

Cave: n / ↑ bei Akut-Phase !

Cave: kann einen latenten Eisenmangel nicht erfassen

- sTr-R (löslicher Transferrin-Rez.) ↑
- Transferrin i.S. ↑
- Transferrin-Sättigung ↓
- Retikulozyten ↓

Cave: Eisen i.S. – nicht verlässlich

**Tf-Sat [%]** = Serum-Eisen [ $\mu\text{mol/l}$ ] /  
Serum-Transferrin [ $\text{mg/dl}$ ] x 398

**Weitere Parameter zur Abklärung eines Eisenmangels:**

**Ferritin-Index** = sTf-R / log Serum-Ferritin  
Eisenmangel → Ferritin i.S. ↓ → Ferritin-Index ↑

**Ret-Hb** (Retikulozyten-Hb)

**Mentzer-Index** – Unterscheidung zwischen Eisenmangel und Beta-Thalassämie :

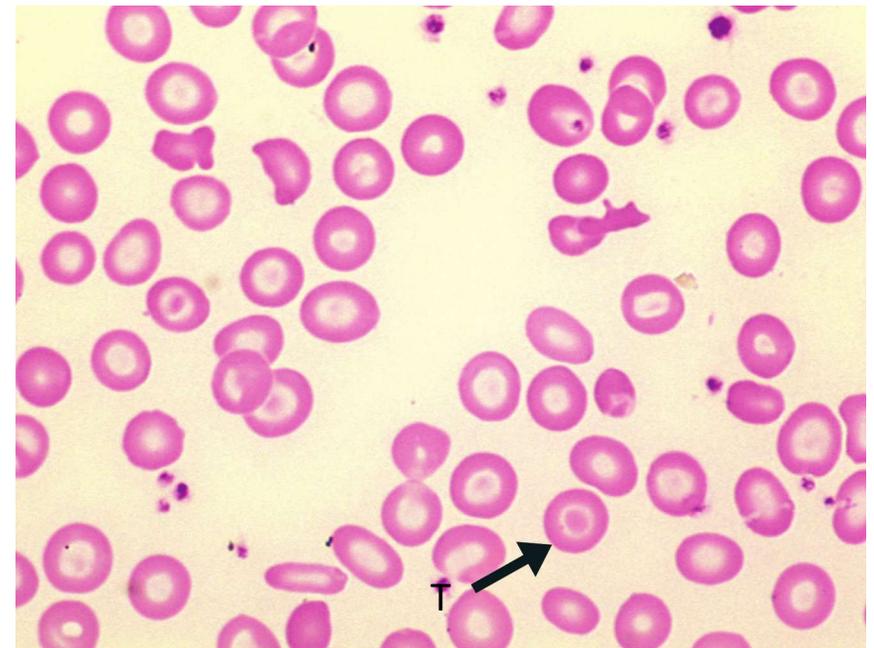
MCV(fl)/Erythrozyten-Zahl(Millionen/ $\mu\text{l}$ )

> 13 Eisenmangel

< 13 Beta-Thalassämie

# Thalassämie

- **Quantitative Hämoglobinopathie**
- Target Zellen – unspezifisches Zeichen
- Mikrozytär
- **Cave: Ferritin – n oder  $\uparrow$  , Mentzer-Index  $<$  13**
- intravasale chronische Hämolyse
- **Hämosiderose** –Ablagerung von Speichereisen – in Herz, Leber, Pankreas, Nieren  $\rightarrow$  **Organausfälle**
- Kompensatorische Knochenmarkhyperplasie – erhöhte **Knochenbrüchigkeit**
- Kompensatorische extramedulläre Blutbildung – **Hepatosplenomegalie**
- $\alpha$ - und  $\beta$ - Thalassämie



Target-Zelle (T)

# Thalassämie

**$\beta$ -Thalassämie** – verminderte Synthese von  $\beta$ -Ketten  $\rightarrow$   $\gamma$ -Ketten (HbF)  $\uparrow$  +  $\delta$ -Ketten (HbA<sub>2</sub>)  $\uparrow$

**Thalassaemia major** – ausgeprägte Symptomatik

- die Hämosiderose bestimmt die Lebenserwartung
- transfusionsbedürftig
- betroffen v.a. Kinder aus dem Mittelmeerraum

Thalassaemia intermedia -mild

Thalassaemia minor – asymptomatisch

Hb-Elektrophorese –beweisend, da HbF  $\uparrow$  und HbA<sub>2</sub>  $\uparrow$

**$\alpha$ -Thalassämie** – verminderte Synthese von  $\alpha$ -Ketten  $\rightarrow$   $\beta$ -Ketten (HbH)  $\uparrow$

Hb-Elektrophorese hilft nicht, da HbF und HbA<sub>2</sub> unverändert  $\rightarrow$  genetischer Test

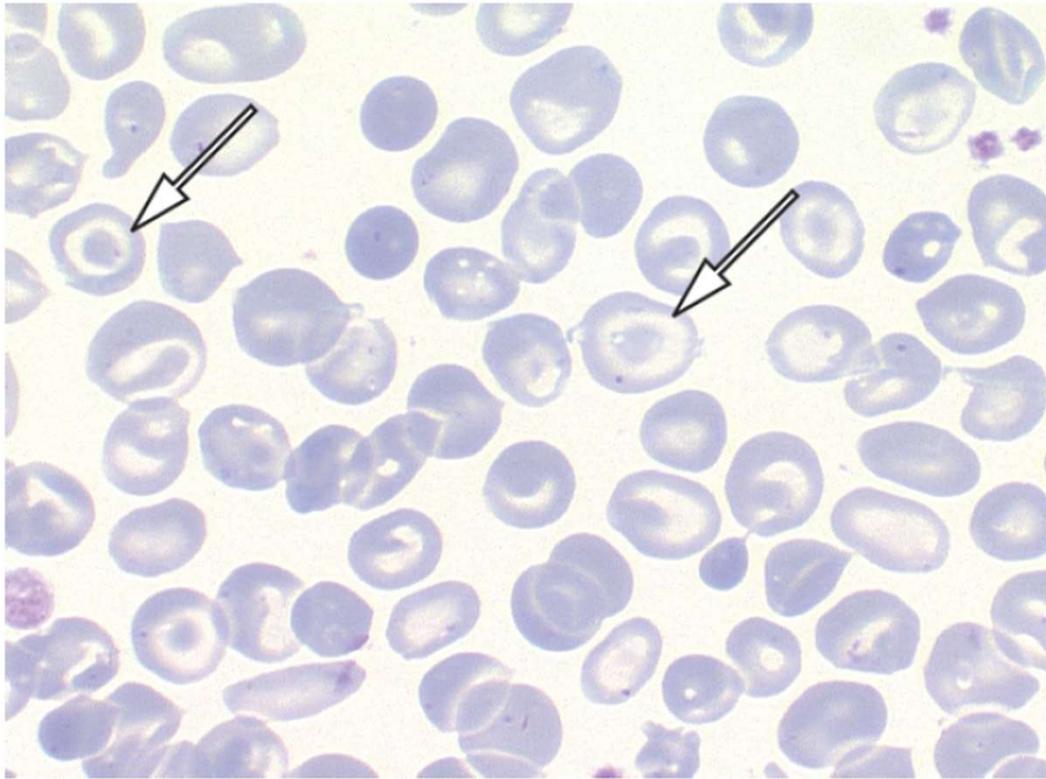
4  $\alpha$ -Ketten - letal

3  $\alpha$ -Ketten – HbH-Krankheit

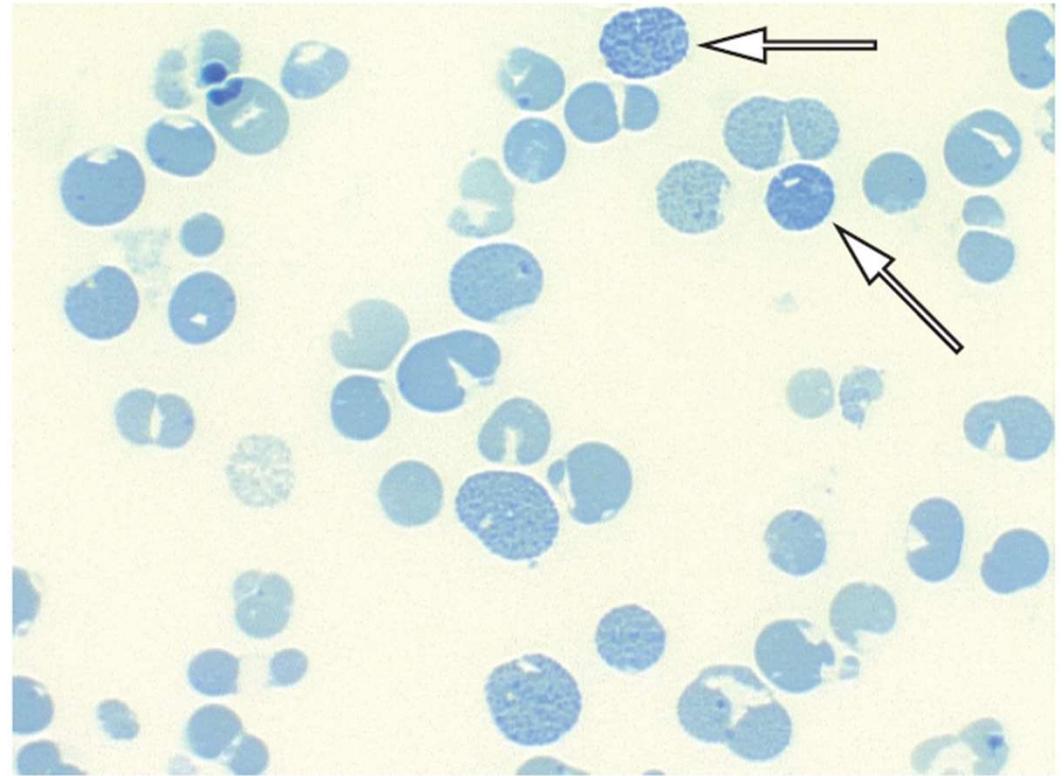
2  $\alpha$ -Ketten – mild

1  $\alpha$ -Kette - asymptomatisch

# Thalassämie



Target-Zellen



HbH-Zellen bei  $\alpha$ -Thalassämie

# Anämie bei chronischen Erkrankungen (ACD)

- reaktiv erniedrigter Eisenspiegel bei Grunderkrankung:
  1. Chronisch entzündliche Erkrankungen
  2. Infektionen
  3. Tumorerkrankungen
- Gleichzeitig weniger Eisen für die körpereigene Hb-Synthese
- Kann normozytär normochrom sein, aber auch mikrozytär und hypochrom
- Ausschluss anderer Anämieformen !
- Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung !

Ferritin i.S. ↑

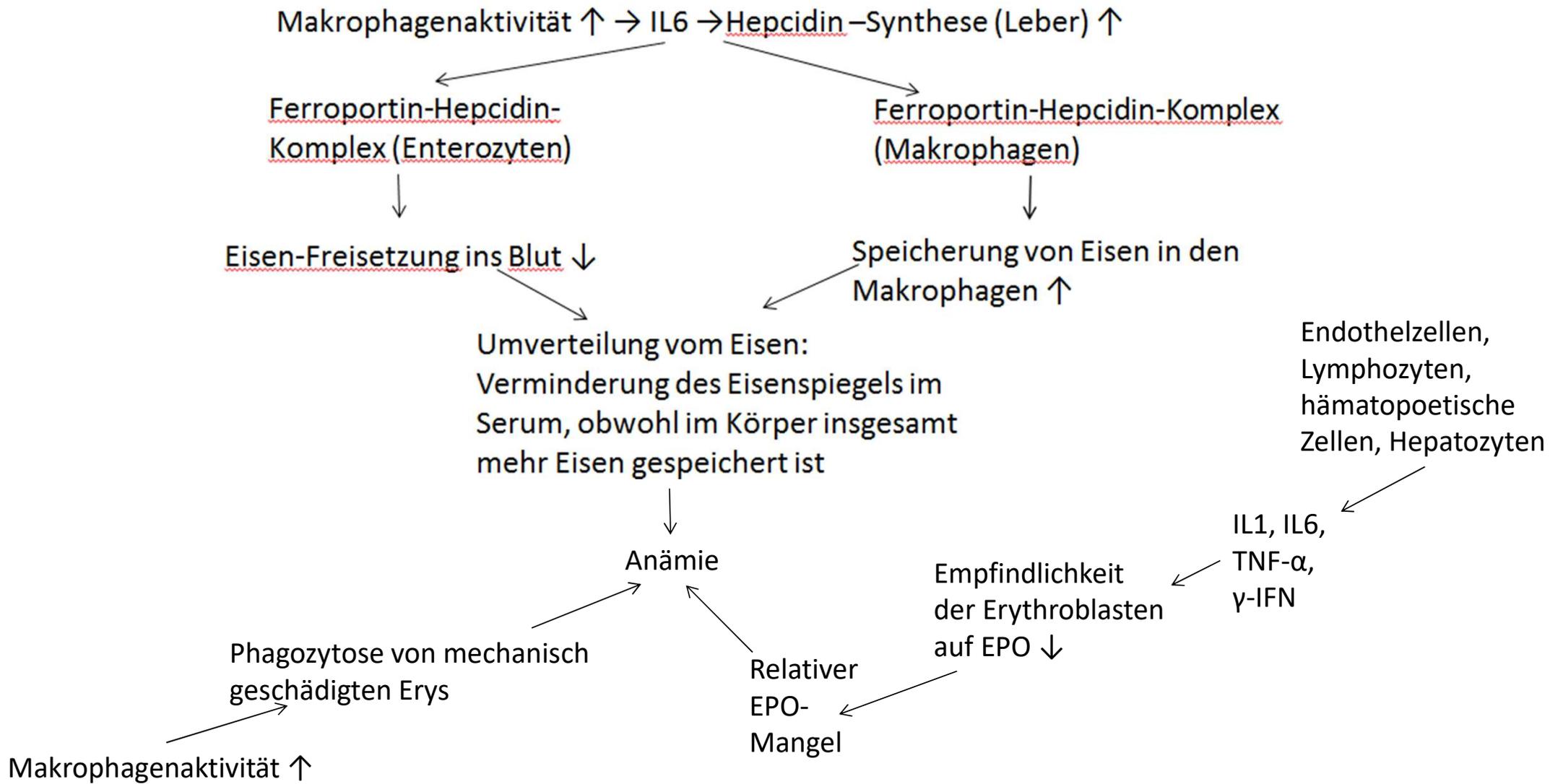
sTr-R -n

Eisen i.S. ↓

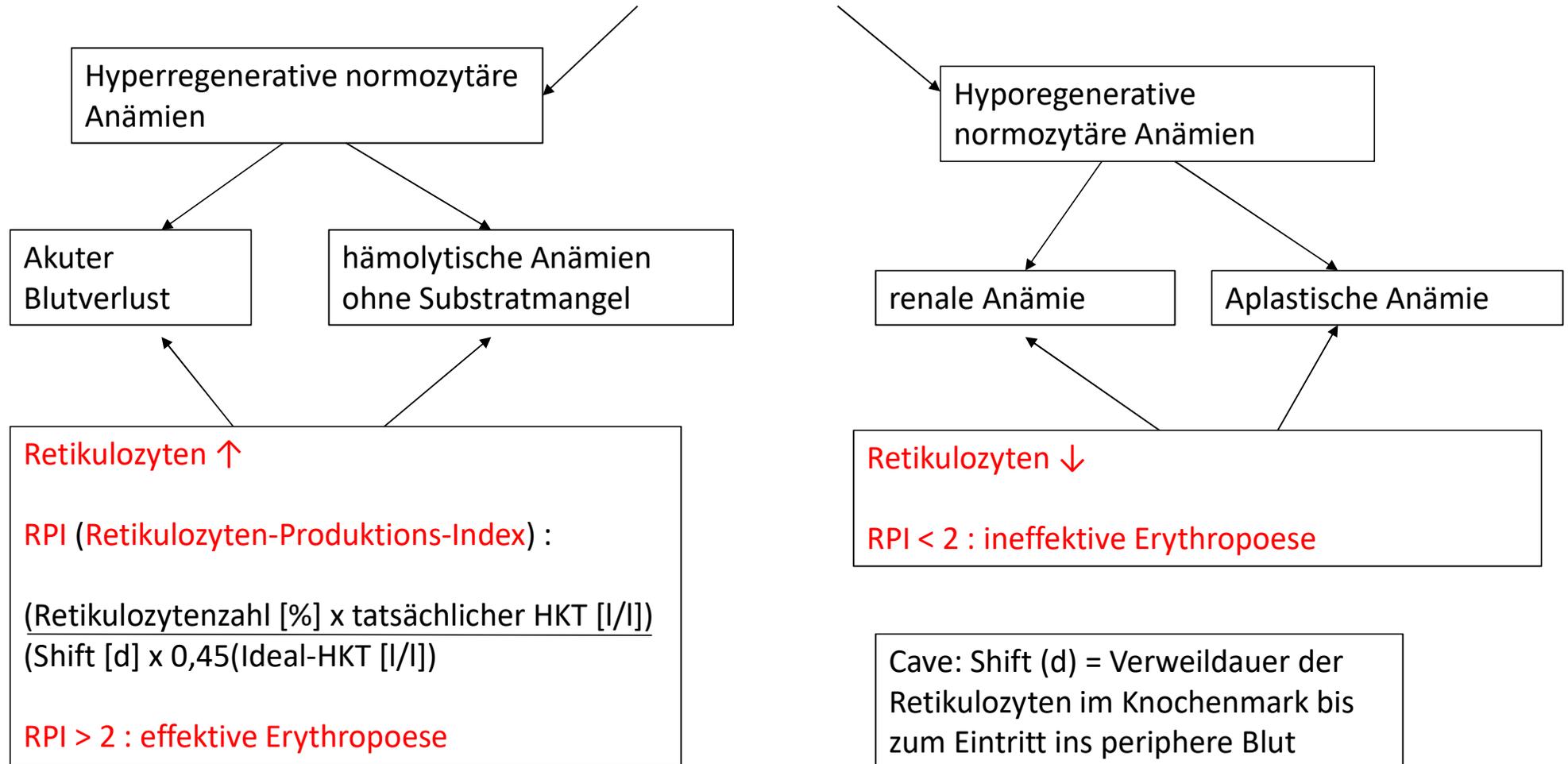
Transferrin-Sttg. ↓

CRP ↑, ggf. BSG ↑

# ACD-Mechanismus

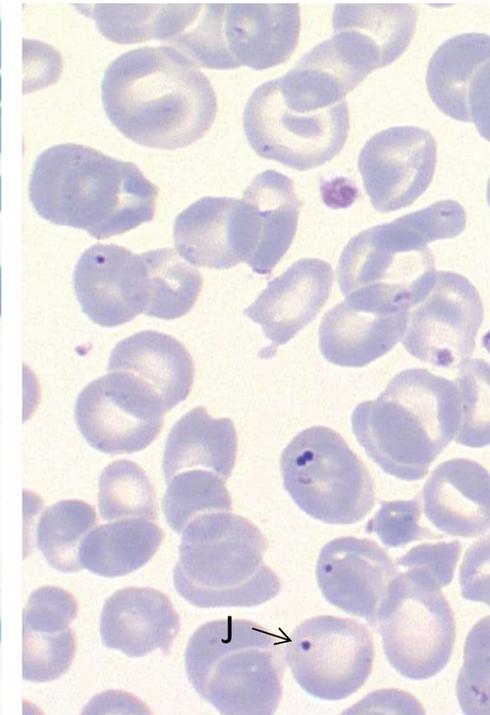
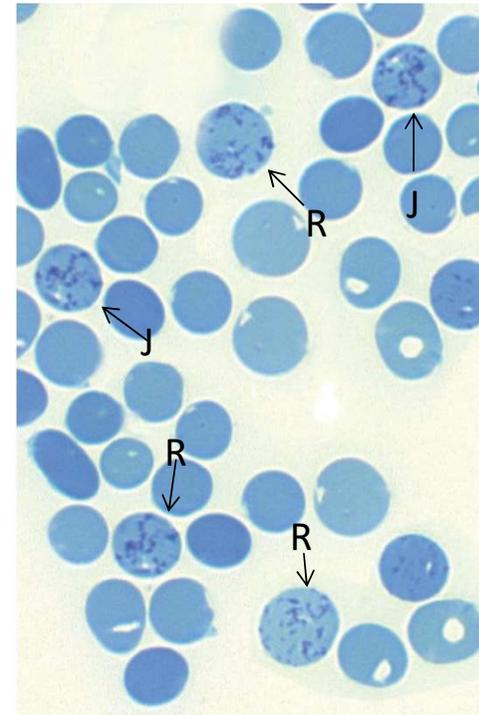


# normozytäre, normochrome Anämie



# 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 (d) ↓)



Retikulozyten (R) mit  
Jolly-Körperchen (J)

# Renale Anämie

- Sollte bei jeder normozytären normochromen Anämie bedacht werden
- Assoziiert mit einer chronischen Niereninsuffizienz
- MCH –n

Cave: Nierenfunktionsparameter !

- Mechanismus:

## 1. Erworbenes Erythropoetin (EPO)-Mangel

- Serologische Bestimmung von EPO

## 2. EPO-Antikörper

-selten

-nach Beginn einer EPO-Substitution

-Knochenmarkpunktion: Aplasie der Erythropoese

# Aplastische Anämie(Panmyelophthise)

Störung der pluripotenten Stammzelle → Knochenmarkinsuffizienz

- Autoimmunprozesse (darunter pathologische Immunreaktionen nach Infekten)
- Toxische Schädigung: Neuroleptika, Thyrostatika, Analgetika
- Nach myeloablativen Verfahren
- Ionisierende Strahlung
- Benzol

Ery-Indices unauffällig

Knochenmarkpunktion : leeres Mark mit vereinzelt Lymphozyten und Plasmazellen

Cave: **Panzytopenie**

- erhöhte Infektanfälligkeit
- Blutungsneigung

### **Vitamin B12- Mangel**

Fehlen des Intrinsic-Faktors (Perniziosa)  
bei atrophischer Gastritis mit AK gegen  
Parietalzellen (90 %) und/oder AK gegen  
Intrinsic-Faktor (50 %)

Gastrektomie, Resorptionsstörungen

Entzündliche Prozesse im terminalen  
Ileum

Transcobalamin-Mangel

### **Folsäure-Mangel**

Vegetarier, Schwangerschaft

Alkoholismus

Folsäure-Antagonisten

Dünndarmresektion, - dekontamination

Chronische Hämolyse

---

## Megaloblastäre Anämien

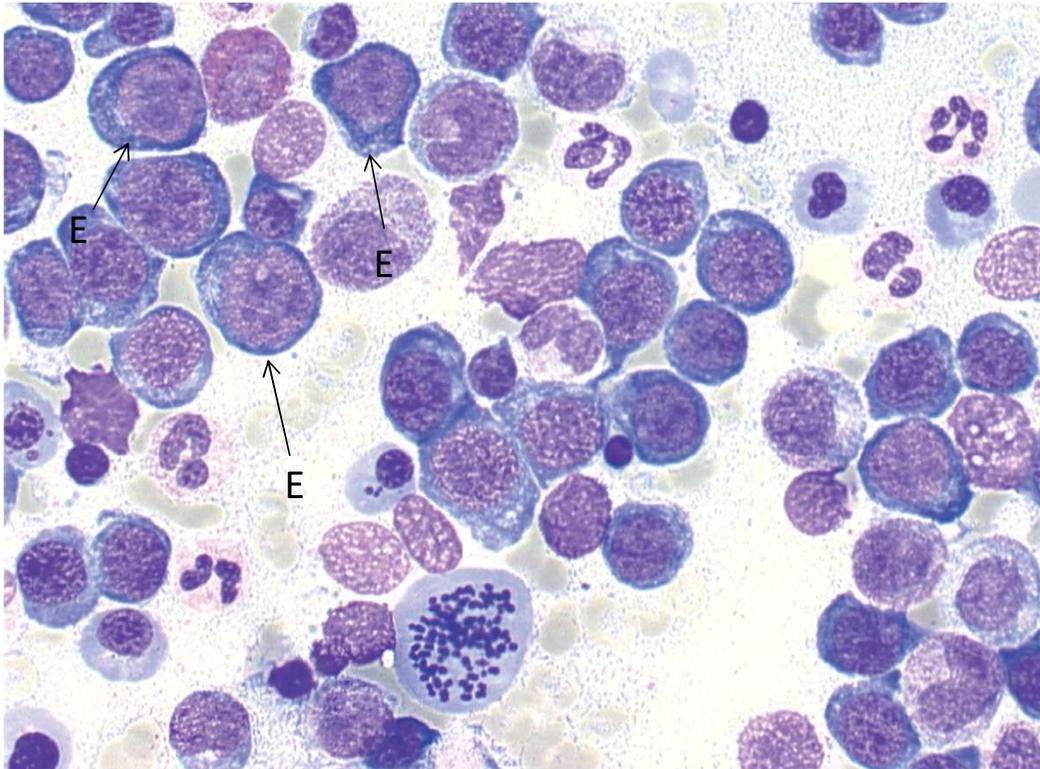
- **Thymidilatsynthesestörung** → Zellteilung ↓ → **Hb wird auf weniger Zellen verteilt** → **makrozytäre Anämie**
- Cave: **Panzytopenie-Gefahr**, da auch weniger Leukozyten und Thrombozyten gebildet werden
- Cave: **Hämolysegefahr**, da die gebildeten makrozytären Erythrozyten auch leichter zerfallen
- Stark erhöhtes LDH
- Erhöhte Hämolysemarker

Wichtig zum Abklären:

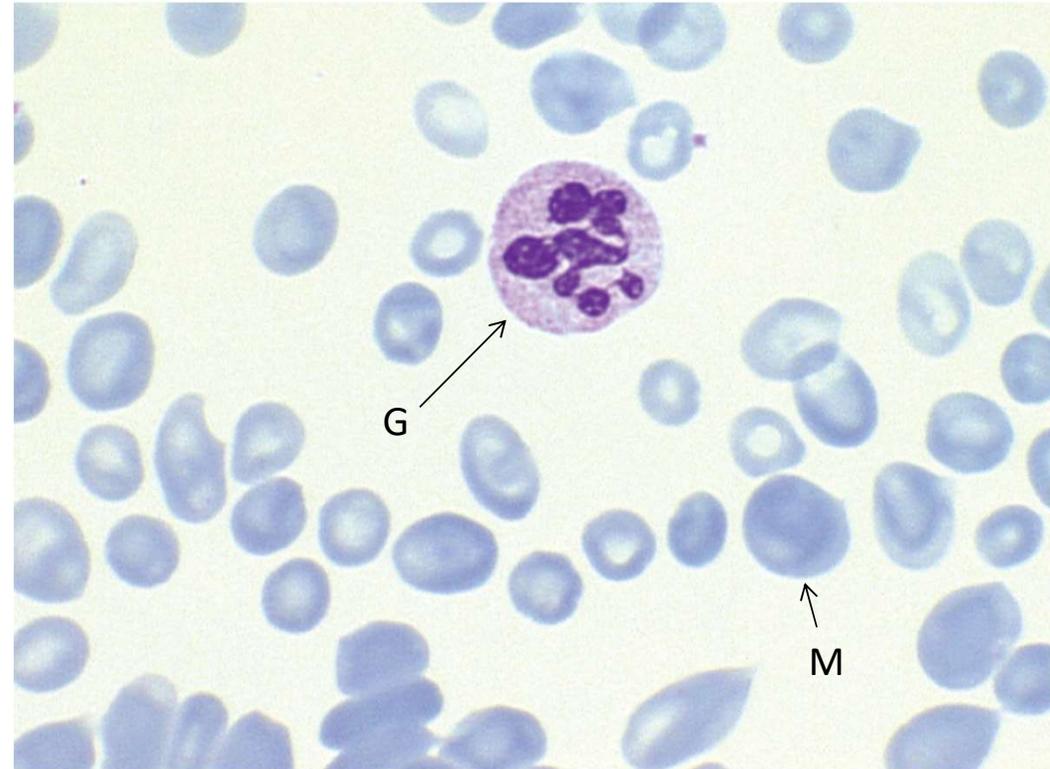
1. chronische atrophischen Gastritis → Gastroskopie
2. Perniziöse Anämie → Intrinsic factor-AK, Parietalzellen-AK
3. Transcobalamin-Mangel: Vitamin B12 i.S. ↓ + Cobalamin i.S. ↓ + Folsäure i.S. – n

Unklare makrozytäre Anämie → Knochenmarkpunktion, peripherer Blutausstrich

- Megaloblasten
  - Riesen-Metamyelozyten
  - **Cave: Keine neurologischen Symptome bei Folsäure-Mangel**
-



Knochenmarkzytologie, E:  
megaloblastäre Erythroblasten



Peripherer Blutausstrich, G: hypersegmentierter  
Granulozyt, M: Megaloblast

# Hämolytische Anämie

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

Intravasale Hämolyse = die Erys rupturieren während der Zirkulation in den peripheren Gefäßen

- **Haptoglobin** ↓ **Cave:** Schädigung der Glomeruli → **Akutes Nierenversagen**
- **Freies Hb** ↑
- **abklären: Fragmentozyten**

Extravasale Hämolyse = Abbau der Erys in den Zellen vom MMS (Monozyten-Makrophagen-System)

- Haptoglobin in **Hämolytischer Krise** ↓
-

Hämolytische Anämien

Intravaskuläre Hämolyse

Extravaskuläre Hämolyse

Intrakorpuläre Hämolyse

Extrakorpuläre Hämolyse

Membrandefekte

Enzymdefekte

AIHA

Erythrozytenfragmentations  
syndrome

Hyperspleniesy  
ndrom anderer  
Ursache

Sphärozytose

PNH

Glukose-6-  
PDH-  
Mangel

Pyruvatkinase-  
Mangel

Sichelzellanämie

Wärmetyp

$\alpha$ -Methyldopa-Typ

Kältetyp

Mikroangiopathie

HUS

TTP

MAkroangiopa  
thien

Künstliche  
Herzklappe  
n

Aortenklappen  
stenose

## Intrakorpuskuläre Hämolyse

### Sphärozytose (Kugellanämie)

MCHC↑, MCV – n oder ↓

Spektrinmangel → Störung der Ionenpermeabilität → Na- und Wassereinstrom → **Kugelform**

Peripherer Blutausstrich  
**osmotischen Resistenz reduziert**  
(ähnlich wie bei AIHA)  
Cave: **Coombs –Test negativ** (im Unterschied zu AIHA)

Subikterus  
Gallensteine  
Cave: Virusinfekte → hämolytische Krise

### PNH

**Hämolytische Krisen** mit braunem Urin (wg. Hämoglobinurie)

**Thromboembolien**

**Vasokonstriktion**

Hypertonie

**Panzytopenie**

Hämolysezeichen  
Durchflusszytometrie

Komplikationen:  
Cave: Thromboembolische Schaden (Niereninsuffizienz, Infarkte)

Cave: **Übergang in ein MDS** oder eine aplastische Anämie

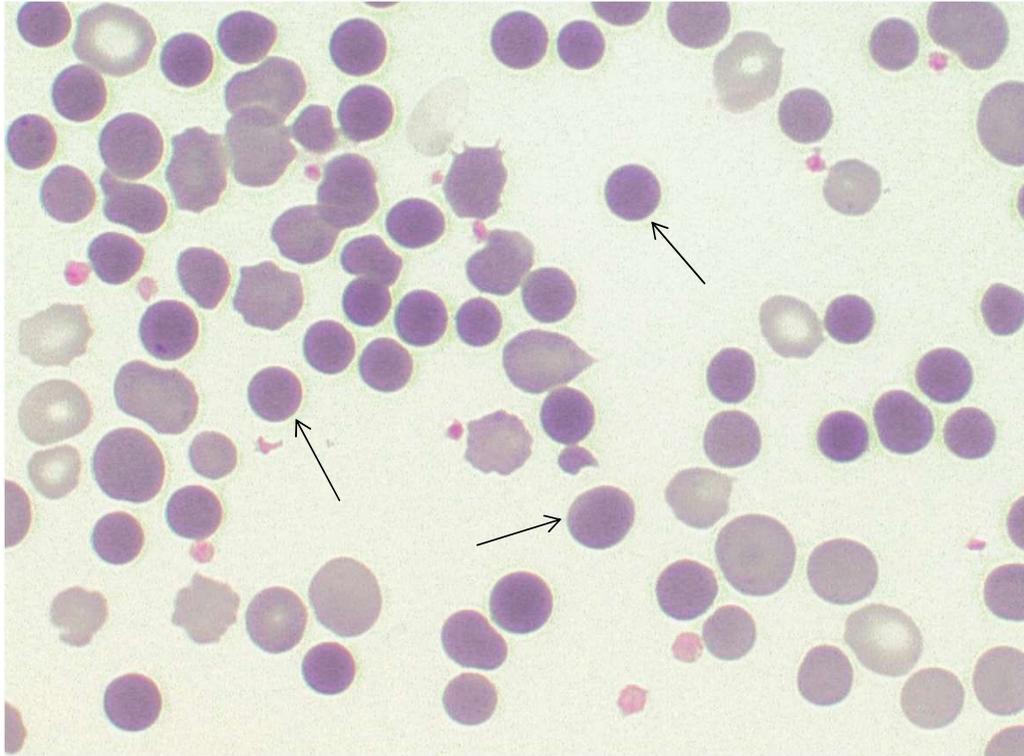
### Sichelzellanämie

#### Qualitative Hämoglobinopathie

Punktmutation → defekte β-Ketten → HbS → intrazell. Polymerisation von HbS-Molekülen → Formveränderung der Erythrozyten → rezidivierende Mikroinfarkte → Hämolyse in Kapillaren und Milz → Umbauprozesse der Gefäßwand

Heterozygote Träger-  
asymptomatisch, Selektionsvorteil in Malariaendemiegebieten  
**Homozygote Träger** - schwer betroffen

Peripherer Blutausstrich →  
**Sichelzellen**  
Target-Zellen  
Hb-Elektrophorese (reaktiv wird HbF gebildet)



Kugelnzellen



Sichelzellen

## Intrakorpuläre Hämolyse

### Glukose-6-PDH-Mangel

Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase ↓ → NADPH ↓  
→ Glutathion-Reduktase ↓ → Glutathion ↓ →  
**oxidativer Stress** → Hämolyse

Manifestation nach

-Konsum von

**Favabohnen**

-Einnahme von **Anti-Malariamedikamenten**,  
Nitrofurantoin,

- **Bakteriellen** und **viralen Infekten**

Hämolyse-Parameter ↑

Peripherer Blutausstrich → Erys mit Heinz-Bodies

Spektrophotometrische Messung der Glukose-6-PDH-  
Aktivität

Selektionsvorteil in Malariaendemiegebieten

### Pyruvatkinase-Mangel

Glykolysestörung → ATP-Mangel →  
Störung der Na/K-ATP-ase der  
Erythrozytenmembran → Instabilität  
der Erys → Hämolyse

Splenomegalie

Hämolyse-Parameter ↑

Peripherer Blutausstrich →

**Akanthozyten**

AIHA

Klinische Zeichen	Laborparameter
Blässe	Hb - n oder ↓
Ikterus der Haut und Schleimhäute	Erythrozytenzahl ↓
	MCV ↑(↑)
Splenomegalie	LDH ↑
Dunkles Urin (Urobilinogen)	Bilirubin ↑
	Haptoglobin ↓
	Retikulozyten i.d.R. ↑
	neu: <b>positiver Coombs-Test</b>

## Extrakorpuskuläre Hämolyse - AIHA

### AIHA vom Wärmetyt

#### IgG

Beladen der Erythrozytenoberfläche (Blutgruppen-Antigene) mit IgG-AK → Erkennung der Erys über den Fc-Rez. der Makrophagen → Phagozytose mit Verlust von Teilen der Erythrozytenmembran → **Kugelförmige Erys = verminderte osmotische Resistenz** → Abbau der Erys in der Milz → Hypersplenismus + Hämolyse

Meist idiopathisch  
Sekundär infolge eines **malignen Lymphoms** oder **SLE**

**Coombs-Test positiv**

### AIHA vom $\alpha$ -Methyldopa-Typ

#### IgG

Medikamenten-induzierte Form von AIHA  
**-NSAR**  
**-Penicillin**  
 **$\alpha$ -Methyldopa**

Mechanismus analog zu AIHA vom Wärmetyt

Coombs-Test positiv

### AIHA vom Kältetyt

#### IgM

Beladen der Erythrozytenoberfläche mit Auto-AK vom IgM-Typ → Agglutination der Erys bei Temp.  $< 37^\circ \text{C}$  → Abbau der IgM-beladenen Erys in der **Leber** → Hämolyse

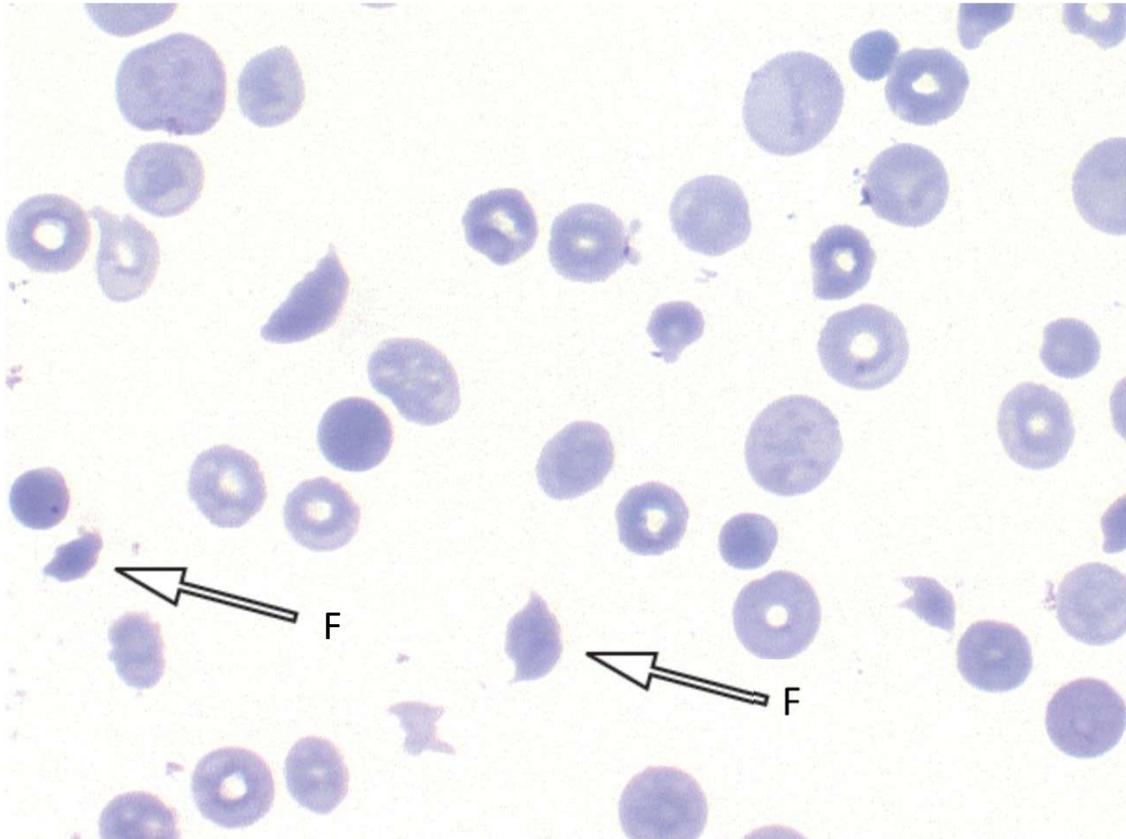
Idiopathisch  
Bei Non-Hodgkin Lymphomen (z.B. **CLL**)  
Nach **Mykoplasma-** oder **EBV-Infektion**

**Periphere Durchblutungsstörungen**, Akrozyanose im Rahmen eines sekundären **Raynaud-Syndroms**

Nachweis über Kälteagglutination im Serum, d.h. die abgenommene Blutprobe muss **bei Körpertemperatur ( $37^\circ \text{C}$ )** ins Labor gebracht werden → **Beobachtung** bei Raumtemperatur, ob Agglutination auftritt

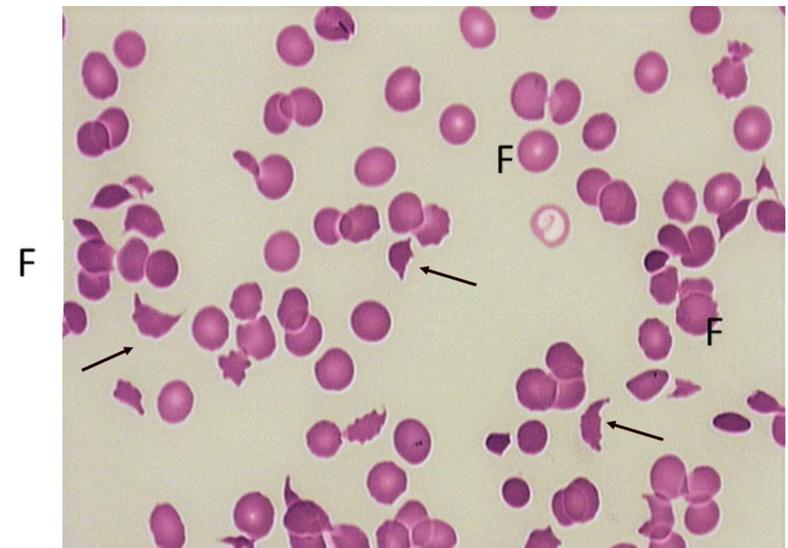
Coombs-Test mit C3-AK positiv

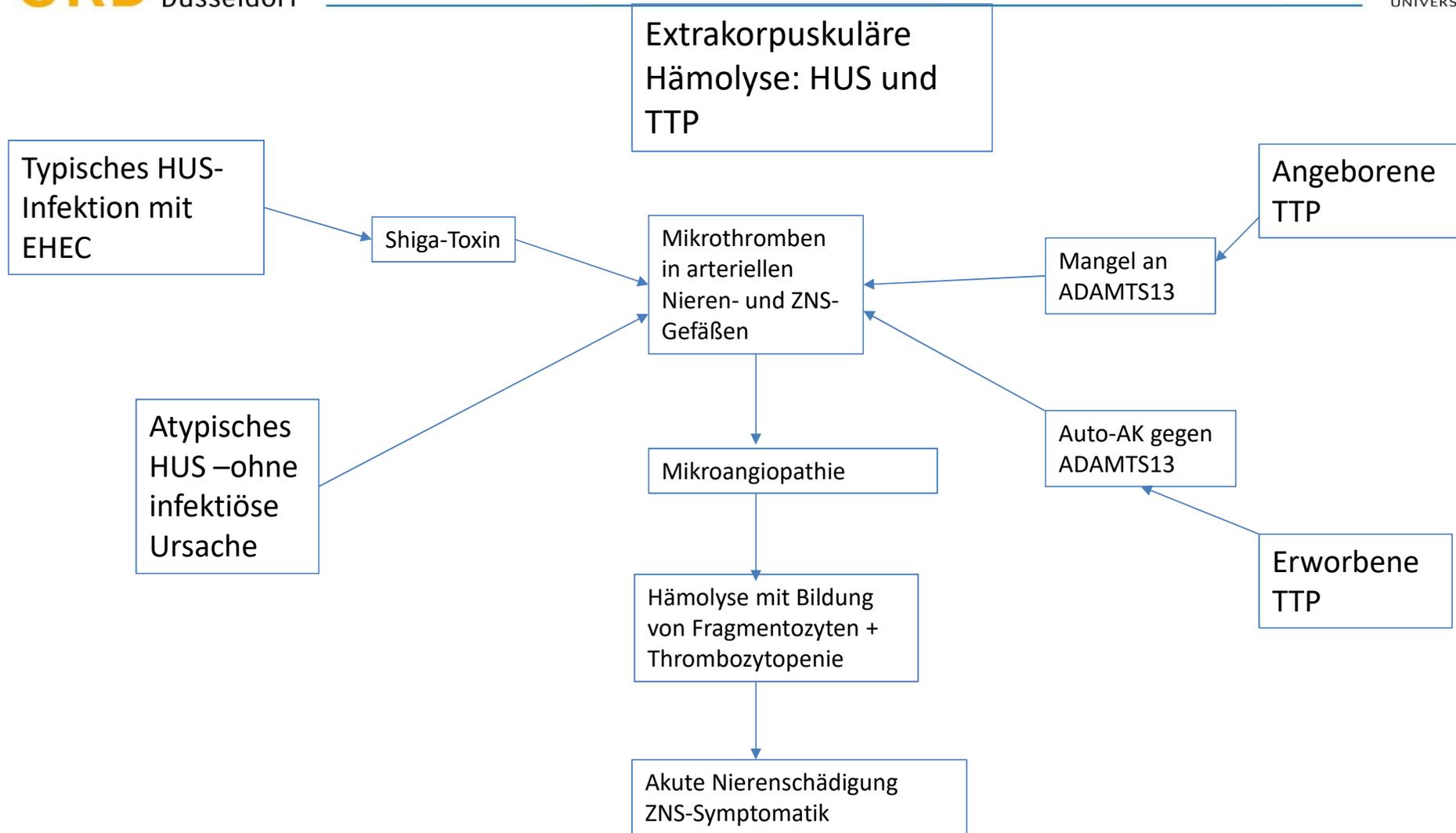
## Erythrozytenfragmentationssyndrome



Fragmentozyten (F) = mechanisch beschädigte Erythrozyten

Makroangiopathien	Mikroangiopathien
Künstliche Klappen	<b>HUS</b> (hämolytisch-urämisches Syndrom)
Aortenklappenstenose	<b>TTP</b> (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura)





Cave! TTP - **internistischer Notfall**

Notfall-Diagnostik:

Differenzial-Blutbild + Peripherer Blutausstrich →

**Fragmentozyten, Thrombozytopenie**

**Nierenwerte**

**Hämolyseparameter**

Achten auf neurologische Symptomatik

Spezialdiagnostik:

Bestimmung der **Aktivität der Metalloprotease**

**ADAMTS13**

Nachweis von **AK** gegen ADAMTS13

Urindiagnostik → **Proteinurie**

Notfallmaßnahmen: Plasmapherese , FFP

DD: ITP (idiopathische thrombozytopenische Purpura)

**Cave: Isolierter Abfall der Thrombozyten**

Leukozyten –n

Hb- n

Unbekannte Ursache, möglicherweise IgG gegen Thrombozyten nach viralen Infekten der oberen Atemwege

Klinik abhängig vom Grad der Thrombozytopenie oft Blutungsneigung bei Kindern

i.d.R. selbstlimitierend, sonst Anhebung der Thrombozytenzahl , intravenöse Gabe von Immunglobulinen und Glukokortikoiden

# 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
- Renz, Harald 2017 „Praktische Labordiagnostik“, 3. Auflage
- Wahed MD, Amar „Hematology and Coagulation Essentials“, MedMastery
- Für Abbildungen: IMPP und „Praktische Labordiagnostik“, 3. Auflage

bei Fragen:

[DimitarDilyanov.Boychev@med.uni-duesseldorf.de](mailto:DimitarDilyanov.Boychev@med.uni-duesseldorf.de)

---