



Morphologische Aspekte der Chronisch lymphatischen Leukämie MQZH 2010-01

Non-Hodgkin-Lymphome

Unter dem Begriff *Non-Hodgkin-Lymphome* (NHL) werden maligne Entartungen der Lymphozyten zusammengefasst. Ausgenommen ist, wie es der Name bereits sagt, der *Morbus Hodgkin*.

Es wird unterschieden zwischen *Non-Hodgkin-Lymphomen* mit und ohne Knochenmarkbefall. Bei Knochenmarkbefall ergibt sich oft eine Ausschwemmung von Lymphomzellen ins periphere Blut (*leukämisch verlaufende Non-Hodgkin-Lymphome*).

Die *Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)* ist das klassische Beispiel eines obligat *leukämisch verlaufenden Non-Hodgkin-Lymphoms bei dem die B-Lymphozyten betroffen sind*.

Steckbrief: Kleine Lymphozyten im normalen Blutbild

Zelle

Grösse: 7-10 µm
Form: rund bis leicht oval

Kern

Form: rund, evt. leicht gebuchtet

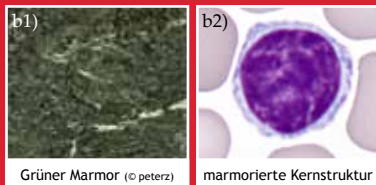
Chromatin: dicht, grob
Nukleolen: keine

Zytoplasma

Schmal, hellbasophil und ungranuliert. Ränder regelmässig.

Bildgalerie

Marmorierte Kernstruktur



Prolymphozyt



Einleitung

Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) ist die häufigste Leukämieform des Erwachsenenalters. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 65 bis 70 Jahren, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen. Die CLL ist ein leukämisch verlaufendes Non-Hodgkin-Lymphom (Knochenmarksbeteiligung und Ausschwemmung ins periphere Blut). Bei rund 60-70% der Betroffenen wird die Diagnose in einem asymptomatischen Frühstadium anlässlich einer, aus anderen Gründen veranlassten Blutbilduntersuchung diagnostiziert.

Quantitative hämatologische Befunde

Bei der CLL liegt über mindestens drei Monate eine Erhöhung der absoluten Lymphozytenzahl (> 5.0 G/l) vor. Die Sicherung der Diagnose erfolgt neben der Morphologie durch die durchflusszytometrische Bestimmung von Markern an der Lymphozytenoberfläche, welche bei der CLL ein typisches Expressionsmuster zeigen (*Klonalitätsnachweis durch Oberflächenrestriktion für Kappa oder Lambda Leichtketten. Neben dem Nachweis der Marker CD19, CD23 und CD79b/CD22 sind die CLL-Lymphozyten typischerweise positiv für CD5 und negativ für FMC7*).

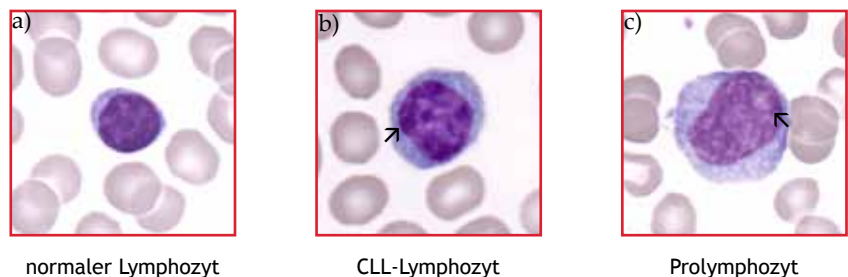
Eine Anämie und Thrombopenie tritt meist erst in den fortgeschrittenen Stadien auf. Eine Knochenmarkspunktion ist bei Erstdiagnose meist nicht indiziert.

Morphologische Befunde im Blutbild

Für die Diagnosestellung, Prognosebeurteilung und Verlaufskontrolle der CLL ist eine sorgfältige Beurteilung und korrekte Protokollierung folgender Aspekte im Blutbild wichtig:

1. Lymphozytenmorphologie:
 - 1.1. CLL-Lymphozyten
 - 1.2. Prolymphozyten
 - 1.3. Lymphozyten mit Kernkerbungen
2. Länderte Zellen / Gumprecht'sche Kernschatten
3. Auftreten von Blasten
4. Veränderungen des roten Blutbildes und der Retikulozytenzahl

1. Lymphozytenmorphologie



normaler Lymphozyt

CLL-Lymphozyt

Prolymphozyt

1.1. CLL- Lymphozyten (Bilder b und b2)

Die Morphologie der CLL-Lymphozyten entspricht im Wesentlichen den kleinen Lymphozyten im normalen Blutbild (*siehe Bild a und «Steckbrief» linke Spalte*)

Unterschiede zu den kleinen Lymphozyten im normalen Blutbild sind:

- meist leicht grössere Zellen 7-14 µm
- sehr dicht gepacktes Kernchromatin, grobschollig
- *marmorierte* Kernstruktur durch Nebeneinander von grobscholligem Chromatin einerseits und chromatinarmen Stellen andererseits

1.2. Prolymphozyten (Bilder c und c1)

Unterschiede zu den CLL-Lymphozyten:

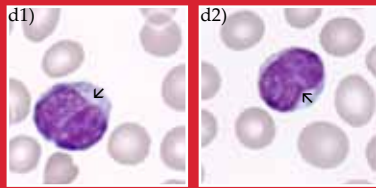
- grössere Zelle
- breiteres und blässeres Zytoplasma
- Chromatinverdichtung weniger ausgeprägt
- eine grosse deutlich erkennbare Nukleole

- ▶ Die Zahl der Prolymphozyten ist ein Beurteilungsfaktor für die Prognose der Erkrankung bzw. Abgrenzung der CLL von der PLL (Prolymphozyten-Leukämie).
 - > 10% Prolymphozyten ungünstiger Prognosefaktor bei CLL
 - > 55% Verdacht auf Prolymphozyten-Leukämie (PLL)



Bildgalerie

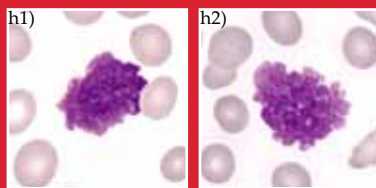
Kernkerbungen



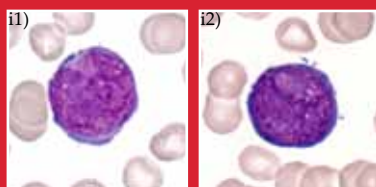
Kerneinschnitte



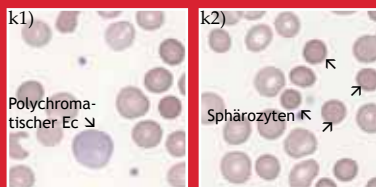
Lädierte Zellen / Gumprecht'sche Kernschatten



Blastoide Formen



Sphärozyten



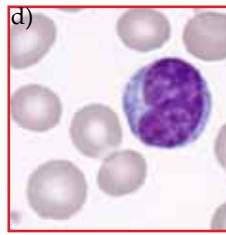
Impressum

Autorin Annette Steiger
Fotografie Dr. Roman Fried

Fachliche Beratung
K. Schreiber, Dr. J. Goede, Klinik für
Hämatologie, Universitätsspital Zürich

© 2010 Verein für medizinische
Qualitätskontrolle www.mqzh.ch

1. Lymphozytenmorphologie (Fortsetzung)



1.3. Lymphozyten mit Kernkerbungen

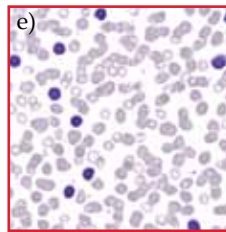
Unterschiede zu den CLL-Lymphozyten:

- grössere Zelle
- aufgelockertes aber nicht blastenartiges Chromatin
- Kern unregelmässig mit Falz, Einkerbung, Einschnitt

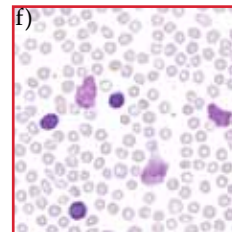
(siehe Bilder d, d1 bis d4)

- Zellen beschreiben und protokollieren. Eventuell separat auszählen. Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen aus der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (z.B. Mantelzelllymphom mit peripherer Ausschwemmung).

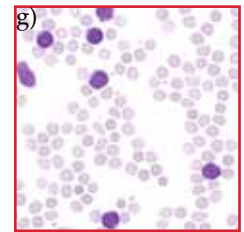
Es ist wichtig, die **morphologische Beurteilung der Lymphozyten an einer geeigneten Ausstrichstelle** vorzunehmen. Bei der Beurteilung an zu dünnen Ausstrichstellen sind die Lymphozyten zu stark ausgebreitet, die Zelle wirkt insgesamt zu gross und das Chromatin zu locker. Am besten beurteilt man die Lymphozyten im Übergangsbereich von normal zu dick. Das heisst: es treten keine «Lücken» zwischen den Erythrozyten mehr auf und vereinzelt liegen diese in kurzen «Ketten» von zwei bis drei Zellen zusammen.



zu dicke Stelle



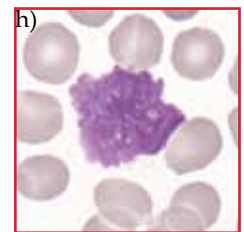
geeignete Stelle



zu dünne Stelle

2. Lädierte Zellen/ Gumprecht'sche Kernschatten

Es handelt sich hierbei um Zelltrümmer leicht lädierbarer Lymphozyten, welche bei der Ausstrichherstellung entstehen. Bei der CLL treten diese häufig in grosser Zahl auf. Lädierte Zellen können aber auch in normalen Blutbildern oder bei viralen Infekten vereinzelt vorkommen und sind somit nicht pathognomisch für die CLL. In solchen Fällen spricht man von «lädierten Zellen» nicht von «Gumprecht'schen Kernschatten».



- Die lädierten Zellen / Gumprecht'schen Kernschatten sollen bei der Leukozytendifferenzierung als separate Population gezählt und zusammen mit den anderen Leukozytenarten 100% ergeben. Die Bezeichnung «Gumprecht'sche Kernschatten» sollte nur bei gesicherter Diagnose einer CLL verwendet werden.
- Zur Berechnung der Lymphozyten-Absolutwerte bei einer CLL oder CLL-Verdacht muss die Summe von lädierten Zellen und Lymphozyten verwendet werden.

3. Blasten / blastoide Formen

Auf das Vorkommen von Blasten / blastoiden Formen muss speziell bei Verlaufskontrollen bekannter CLL-Patienten geachtet werden. Ihr Auftreten kann einen Hinweis auf eine Transformation in eine aggressivere Krankheitsform sein. Dieses sog. «Richter Syndrom» tritt bei ca. 5-10% der CLL-Patienten im Verlauf der Erkrankung auf. (siehe Bilder i1 und i2 von MQ 2009-4)

4. Rotes Blutbild und Retikulozyten

Ein Hämoglobinabfall mit Auftreten von Sphärozyten, Polychromasie (Retikulozytose) und evt. Erythroblasten weist auf eine Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) hin. Die CLL-Lymphozyten produzieren bei ca. 11% der Patienten im Verlauf der Erkrankung Antikörper gegen eigene Erythrozyten (Nachweis der Autoantikörper im direkten Coombstest)

(siehe Bilder k1, k2 und Blickpunkt Hämatologie 2008-2 «Sphärozyten»)