

**Steckbrief****Haarzellen der klassischen Haarzelleukämie****Zelle**

Grösse 12-20 µm (grösser als normale Lymphozyten)

Form rund bis leicht oval

**Kern**

Form oval bis bohnenförmig, evt. gefaltet, leicht eingekerbt oder hantelförmig

Chromatin regelmässig, ohne grössere verdichtete Stellen

Nukleolen vereinzelt, fein

**Zytoplasma**

Grösse mittelbreit bis breit

Farbe hellbasophil-grünlich

Form feine haarförmige Ausläufer

**Haarzellen der Haarzelleukämie Variante**

Die morphologischen Charakteristika ähneln denjenigen der klassischen Haarzellen. Allerdings weisen die Haarzellen oft einen deutlichen, blasigen Nukleolus auf (ähnlich den Prolymphozyten).

**Einleitung**

Die Haarzelleukämie (HZL) ist eine seltene maligne Erkrankung der B-Lymphozyten und wird den indolenten (niedrig malignen) Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 50-55 Jahren, wobei Männer vier bis fünf Mal so häufig betroffen sind wie Frauen. Die klassische Haarzelleukämie entwickelt sich äusserst langsam, typisch ist eine Splenomegalie und Zytopenie. Die noch seltener auftretende Haarzell-Variante (HZL-V) zeigt typischerweise Lymphozytosen von mehr als 15.0 G/l.

Die Diagnose wird häufig erst gestellt, wenn die Splenomegalie Probleme verursacht oder wenn die peripheren Blutwerte deutlich absinken und es zu Anämie- oder Infektsymptomen kommt.

Unser aktuelles Ringsversuchspräparate stammt von einem Patienten, bei welchem in den 1980er Jahren erstmals eine Haarzelleukämie diagnostiziert und eine Splenektomie sowie eine Interferontherapie begonnen wurde. Aufgrund einer aktuell entwickelten Interferonresistenz stieg die Zahl der Haarzellen sowie des löslichen Interleukin-2-Rezeptors (CD25) im peripheren Blut deutlich an. Zu diesem Zeitpunkt wurden unsere Ringversuchspräparate hergestellt. Die Therapie wurde dann erfolgreich auf Cladribine umgestellt. Aktuell zeigt der Patient bereits eine vollständige Remission der Haarzell-Leukämie.

**Pathogenese und Verlauf**

Weder die Morphologie noch die nachzuweisenden Oberflächenantigene von Haarzellen ähneln einer bekannten Untergruppe von B-Zellen. Aufgrund genetischer Untersuchungen gibt es jedoch Anhaltspunkte, dass Haarzellen aus entarteten B-Gedächtniszellen entstehen.

Bei der Haarzelleukämie kommt es typischerweise zur ausgeprägten Splenomegalie und zu Zytopenien (verminderte Zellzahlen). Diese Zytopenien entstehen im Knochenmark bei Hemmung der normalen Blutbildung durch leukämische Zellen einerseits und durch Zytokine wie TNF-alpha andererseits. Folge davon ist eine Zunahme von Retikulinfasern im Knochenmark, welche das blutbildende Mark verdrängen können. Bei der diagnostischen Knochenmarkpunktion kann dieser Umstand dazu führen, dass nur wenig oder kein Knochenmark aspiriert werden kann (Punctio sicca; vergl. auch Blickpunkt Hämatologie 2012-03 «Primäre Myelofibrose»). Hier ist es wichtig, dass bei der Entnahme der Biopsie immer möglichst viele Abrollpräparate gemacht werden. Klinisch zeigen sich Anämiesymptome, Infektionen bei Neutropenie und Blutungsneigung bei Thrombozytopenie.

Der Verlauf der Haarzell - Leukämie ist relativ langsam und sie ist heute therapeutisch meist sehr gut zu beeinflussen. Während früher die Splenektomie einzige Therapie der Wahl war, wurde ab den 1980-er Jahren erfolgreich Interferon eingesetzt. Ebenso erfolgreich ist das Chemotherapeutikum Cladribine und bei Rezidiven eine Antikörpertherapie mit Rituximab.

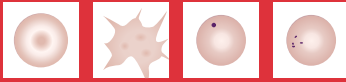
**Laborbefunde der klassischen Haarzell-Leukämie**

Bei der Haarzelleukämie finden sich Zytopenien unterschiedlichen Ausmasses; ca. 50% Panzytopenien (Verminderung aller drei Reihen; Lc nur Neutrophile und Monozyten, Ec und Tc) oder Zytopenien der einzelnen Zellreihen. Sehr typisch ist das meist vollständige Fehlen der Monozyten («Monozyten Fenster»). Haarzellen können ins periphere Blut ausschwemmen und im Blutausschrieb nachweisbar sein.

Anämie	Leukopenie	Thrombozytopenie
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hämoglobin ↓</li> <li>MCH normal</li> <li>MCV manchmal leicht erhöht</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutrophile absolut ↓ (bei &lt; 0.5 G/l = Agranulozytose)</li> <li>absolute Monopenie</li> <li>relative Lymphozytose</li> </ul>	
Blutausschrieb		
Leukozyten	evt. Haarzellen	
Rotes Blutbild	evt. Tränenformen, evt. Erythroblasten, evt. Makrozytose nach Splenektomie Howell-Jolly-Körper und Targetzellen <i>(vergl. Blickpunkt Hämatologie 2008-01 «Ec-Einschlüsse: Howell-Jolly- und Pappenheim-K.»)</i>	
Thrombozyten	evt. Makrothrombozyten <i>(vergl. Blickpunkt Hämatologie 2009-03 «Thrombozyten»)</i>	



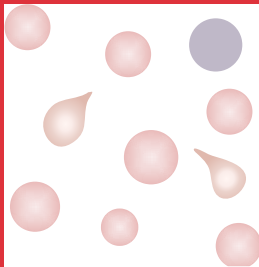
Das rote Blutbild nach Splenektomie



- Targetzellen
- Akanthozyten
- Howell-Jolly-Körperchen
- Pappenheim-Körperchen

Tränenformen

(Syn. «tear drops», «Dakryozyten»)



Diese Erythrozyten weisen eine Tränenform auf, wobei der auslaufende Teil der Zelle an seinem Ende rund oder abgestumpft (nicht schmal, spitzig oder fadenförmig) ist. Tränenformen können normo-, mikro- oder makrozytär/ normo- oder hypochrom sein.

Sie treten vor allem auf, wenn im Knochenmark eine Verdrängung der Hämatopoese stattfindet. Eine Ursache dafür ist die, auch bei der Haarzelleukämie auftretende Marksfibrosierung. Eine weitere Ursache kann z.B. ein Verdrängungsprozesse durch Metastasen maligner Tumoren sein. Gelegentlich findet man Tränenformen auch im Rahmen hämolytischer Anämien.

Impressum

Autorin Annette Steiger  
 Fotografie Dr. Roman Fried

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

Laborbefunde der klassischen Haarzell-Leukämie

Zur Weiterabklärung wird eine Knochenmarkpunktion durchgeführt. Hinweise zur Identifikation von Haarzellen kann eine zytochemische Anfärbung der Zellen (TRAP), sowie die FACS-Analyse (Bestimmung von Oberflächenmarkern der Lymphozyten) geben.

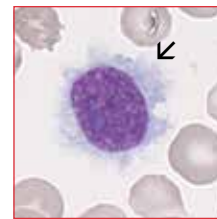
Zytochemie	FACS Analyse
tartratresistente saure Phosphatase (TRAP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klassische Haarzellen CD103 pos. und CD25 pos.</li> <li>• Haarzellen variant CD103 pos. und CD25 neg.</li> </ul>

Zunehmend bedeutsam sind auch genetische Untersuchungen von malignen Zellen. So auch bei den Haarzellen, wo beim überwiegenden Teil der klassischen HZL die *BRAF V600E* Mutation nachgewiesen werden kann, während diese bei der HZL-V nicht vorliegt. Kenntnisse der zugrundeliegenden Genetik sind wichtig und werden in Zukunft vermehrt auch zu individualisierten Therapieansätzen beitragen.

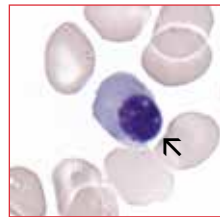
Bilder des Ringversuchspräparates



normaler Lymphozyt und Targetzelle (Pfeil)



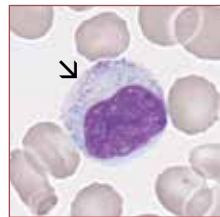
Haarzelle mit ausgeprägten haarförmigen Zytoplasmalausläufern



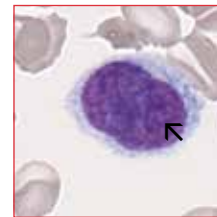
polychromatischer Erythroblast



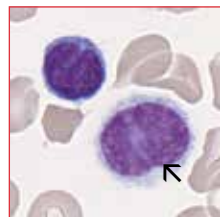
Haarzelle mit Kern in deutlicher Hantelform



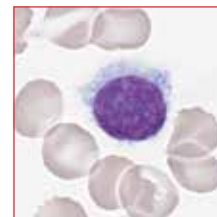
LGL-Zelle (large granular lymphocyte), zählt zu den normalen Lymphozyten.



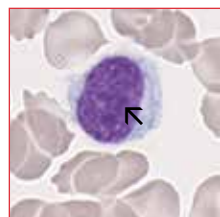
Haarzelle mit feinem Nukleolus (Pfeil) und angedeuteter Kerneinkerbung / -faltung



Haarzelle (Pfeil) neben normalem Lymphozyten



kleine Haarzelle mit rundem Kern



Haarzelle mit feinem Nukleolus (Pfeil)



Haarzelle mit angedeuteter Kerneinkerbung / -faltung (Pfeil)