



### Lymphozyten - Subtypen

Die Lymphozyten werden anhand von Oberflächenantigenmustern verschiedenen Entwicklungsreihen zugeteilt.

- B-Zellreihe
- T-Zellreihe
- NK-Zellreihe

Morphologisch lassen sich die Lymphozyten nicht sicher den einzelnen Reihen zuordnen.

Eine sichere Zuteilung ist nur über den Nachweis spezieller Oberflächenmarker an den Lymphozyten möglich (Immunphänotypisierung).

Treten unreife lymphatische Zellen im peripheren Blut auf erscheinen diese morphologisch als Blasten.

### Glossar

#### CD8-Rezeptor

Membranprotein mit dem eine T-Zelle an den MHC-1-Komplex der Zielzelle binden kann.

#### Proliferation

Wachstum und Vermehrung von Zellen

#### neoplastisch

Neubildung (hier: von malignen Zellen)

#### naive Zellen

Zellen ohne bisherigen Antigenkontakt

#### MHC-Moleküle

engl. major histocompatibility complex

Oberflächenantigene zur Kennzeichnung körpereigener Zellen.

#### Lymphatische Organe

##### primäre:

Thymus und Knochenmark (bursa-äquivalent)

##### sekundäre:

Lymphknoten, Peyer-Plaques, Tonsillen, Milz, Lymphknoten, Wurmfortsatz.

#### Immunphänotypisierung

Labormethode zum Nachweis von Antigenen, welche an der Zelloberfläche exprimiert werden.

### Einleitung

Lymphozyten übernehmen eine wichtige Funktion in der Immunabwehr gegen körperfremde Substanzen, vor allem Infektionserreger und entartete Zellen im Organismus (z.B. Tumorzellen). Im Rahmen von (meist) viralen Infekten finden sich reaktiv veränderte Lymphozyten, welche sich in ihrer Morphologie vom typischen Lymphozyten unterscheiden. Ebenso existieren diverse Arten von malignen lymphoproliferativen Erkrankungen wie Hodgkin-Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome von B-, T- und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), welche ebenfalls zur Ausschwemmung morphologisch atypischer lymphatischer Zellen führen können.

Unser aktuelles Ringersuchspräparat 2014-03 stammt von einem 44-jährigen Mann mit einem Mantelzelllymphom.

### Entstehung und Funktion

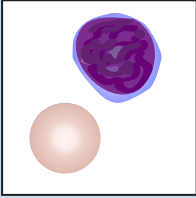
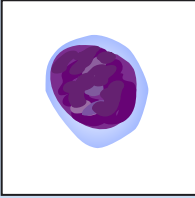
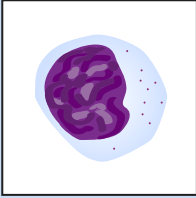
Die Lymphozyten entwickeln sich aus einer lymphatischen Stammzelle im Knochenmark, von wo sie in die Blut- und Lymphgefäße gelangen. Rund 85% der Lymphozyten werden im Thymus für ihre künftige Funktion in der zellulären Abwehr geprägt (T-Zellen), 15% gelangen direkt in lymphatisches Gewebe wo sie sich weiter differenzieren und auch vermehren können (B-Zellen).

**T-Zellen** sind zuständig für die zelluläre Immunabwehr. Sie werden mobilisiert, wenn sie auf Zellen treffen, welche ihnen Teile eines fremden Antigens zusammen mit körpereigenen MHC-Molekülen präsentieren. Unter dem Einfluss von Zytokinen werden weitere T-Zellen produziert:

- **T-Helferzellen** - locken andere Immunzellen an.
- **Zytotoxische T-Zellen** - machen von Viren befallene Zellen unschädlich.
- **Regulatorische T-Zellen** - verhindern überschiessende Reaktion gegen körpereigene Zellen.

**Naive B-Zellen** sind B-Zellen ohne bisherigen Antigenkontakt, sie erkennen fremde Antigene über ihre Rezeptoren. Häufig brauchen sie gleichzeitig die Stimulation durch T-Helferzellen. Sie wandern dann in die Keimzentren von Lymphknoten und Milz, wo sie sich stark vermehren und sich zu antikörperproduzierenden Plasmazellen differenzieren. Ein Teil dieser Plasmazellen bilden sich zu B-Lymphozyten zurück und bleiben als Gedächtniszellen in den lymphatischen Geweben.

### Morphologie typischer Lymphozyten

Typischer Lymphozyt	Typischer Lymphozyt	LGL Zelle
		
<p><b>Grösse</b> Zelldurchmesser ca. 10 µm Kerndurchmesser ca. 7 µm</p> <p><b>Kern</b> rund bis leicht oval</p> <p><b>Kernchromatin</b> dicht bis grobschollig, keine Nukleolen</p> <p><b>Zytoplasma</b> schmal, hellbasophil mit glatter Begrenzung</p>	<p>Gelegentlich finden sich auch, durch einen leicht erhöhten Zytoplasmaanteil, etwas grösser wirkende Lymphozyten.</p> <p>Ihr Zytoplasma ist ebenfalls homogen hellbasophil bis zu den Rändern und ungranuliert. Das Kernchromatin ist dicht und weist keine Nukleolen auf.</p>	<p>Large granular lymphocyte (LGL-Zelle)</p> <p>Es handelt sich um zytotoxische T-Zellen oder Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) mit positivem Nachweis für CD8.</p> <p>Etwas grösser als die typischen Lymphozyten, Zytoplasma hellbasophil und breit, wenig grobe, unregelmässig verteilte, azurophile Granulae.</p>

Lymphozyten mit oben beschriebener Morphologie machen beim Gesunden rund 50% der zirkulierenden Leukozyten aus. Lymphozyten, welche nicht einer dieser **typischen** Formen zugeordnet werden können sind als **atypisch** anzusehen.

Diese atypischen Formen umfassen morphologisch ein weites Feld von Veränderungen in der Zellgrösse, Chromatinstruktur, Zytoplasmafarbe etc. Sie entstehen entweder **reaktiv** durch virale Infekte oder **neoplastisch** im Rahmen maligner lymphoproliferativer Erkrankungen (Non-Hodgkin-Lymphome).

Aus rein morphologischen Aspekten lassen sich reaktive und neoplastische Ursachen nicht immer eindeutig unterscheiden. So sind häufig ergänzende Laboranalysen wie z.B. infektions-serologische oder PCR Analysen bei Verdacht auf virale Infekte bzw. die Bestimmung exprimierter Antigene an der Oberfläche der Lymphozyten durch Immunphänotypisierung nötig.



Einteilung verschiedener morphologischer Erscheinungsformen von Lymphozyten

In Zukunft werden wir folgende Nomenklatur verwenden, auf die sich viele Europäische Länder geeinigt haben [1,2].

Die normalerweise im Blut von Gesunden nachweisbaren Lymphozytenformen werden als «typische Lymphozyten» bezeichnet.

Zellen die morphologisch nicht von den typischen Lymphozyten unterscheidbar sind, wie die CLL-Lymphozyten oder die LGL-Zellen bei einer LGL-Leukämie werden ebenfalls zu den «typischen Lymphozyten» gezählt. Falls mehr als 10% LGL-Zellen im Ausstrich sind oder falls ein Verdacht auf eine CLL besteht, muss im Kommentar darauf hingewiesen werden.

Lymphozyten mit abweichender Morphologie werden als «Atypische Lymphozyten» bezeichnet.

Lymphozyten die bei viralen Infekten auftreten werden als «Atypische Lymphozyten vermutlich reaktiv» bezeichnet.

Lymphozyten die bei neoplastischen Prozessen auftreten werden als «Atypische Lymphozyten vermutlich neoplastisch» bezeichnet. Im Kommentar werden die Zellen wenn möglich benannt (z.B. Haarzellen). Falls das nicht möglich ist, wird das Aussehen der Zellen beschrieben.

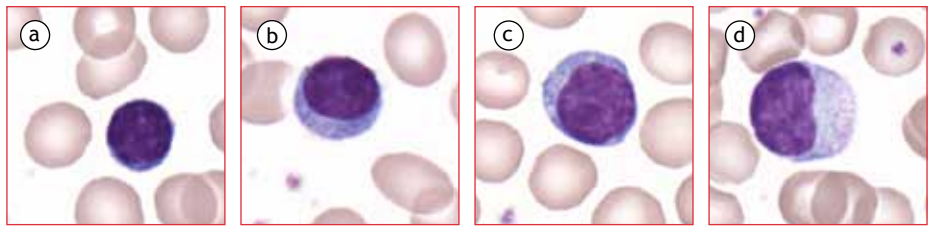
1. Zini, G et al. A European consensus report on blood cell identification. Br J Haematol 2010;151:359-64.
2. Baurmann, H. Lymphozytenmorphologie im Blutausstrich. J Lab Med 2011;35(5):261-270.

Impressum

Autorin Annette Steiger  
Fotografie Dr. Roman Fried

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

Typische Lymphozyten



a) typischer Lymphozyt, klein, dicht, wenig Zytoplasma (MQ 2014-2 H3A)  
b+c) typische Lymphozyten, klein, dicht, breiterer Zytoplasmasaum, ohne Granulation (MQ 2014-2 H3A)  
d) typischer Lymphozyt, LGL-Zelle, Zytoplasma breit und hell mit azurophilen Granulae

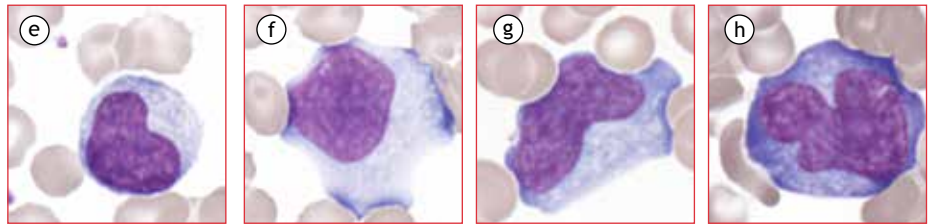
Atypische Lymphozyten

Das Auftreten «atypischer Lymphozyten» geht in der Regel mit einem gesamthaft erhöhten Lymphozytenanteil an den Gesamtleukozyten einher (>50%).

Morphologisch zeigen «atypische Lymphozyten» bei reaktiven Geschehen ein eher «buntes Bild» mit verschiedenen vom typischen Lymphozyten abweichenden Aspekten.

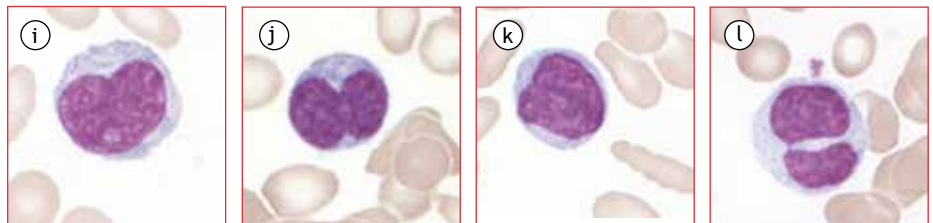
Im Gegensatz dazu zeigen «atypische Lymphozyten» bei neoplastischen Prozessen, innerhalb eines Krankheitsbildes aufgrund ihrer Klonalität häufig ein einheitliches, monotones Bild von morphologischen Abweichungen.

Atypische Lymphozyten, vermutlich reaktiv

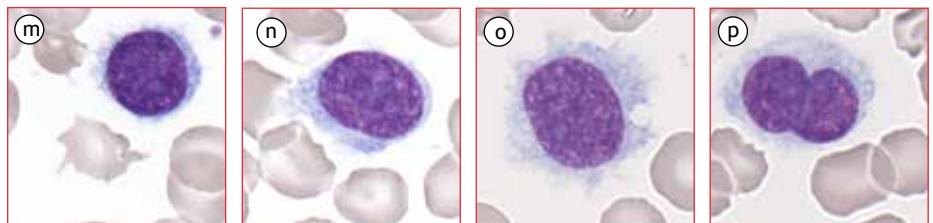


e-h) Reaktiv veränderte Lymphozyten bei EBV-Infekt (MQ 2012-2 H3B)

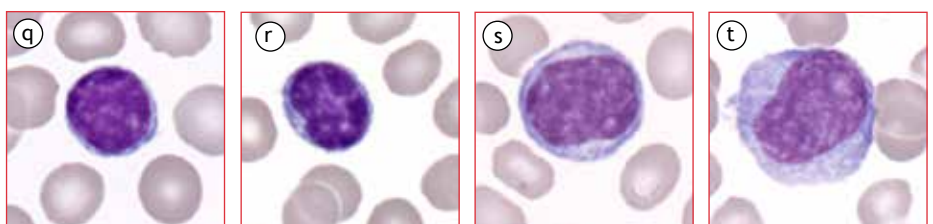
Atypische Lymphozyten, vermutlich neoplastisch



i-l) Atypische Lymphozyten bei Mantelzelllymphom (MQ 2014-3 H3B)



m-p) Atypische Lymphozyten bei Haarzellleukämie (MQ 2013-2 H3B)



q+r) Typische Lymphozyten bei CLL (MQ 2010-1 H3B)  
s+t) Atypische Lymphozyten vermutlich neoplastisch: Prolymphozyten bei CLL (MQ 2010-1 H3B)