



## Mögliche Veränderungen der Lymphozytenmorphologie bei reaktiven Lymphozytosen



Reaktiv veränderte Lymphozyten zeichnen sich durch folgende morphologischen Veränderungen aus:

- Zunahme der Zellgrösse (zuerst Plasmavolumen)
- Die Kernform tendiert zu oval, gebuchtet, zum Teil unregelmässige Kernkonturen
- Zunehmende Zytoplasmabasophilie mit stärkster Färbung an den Rändern und aufgehellter Zone in Kernnähe
- Bei grossen reaktiven Lymphozyten z.T. Nukleolen
- Das Zytoplasma reaktiver Lymphozyten «fließt» häufig zwischen die benachbarten Erythrozyten.

## Einleitung

Als reaktive (sekundäre) Lymphozytose wird ein absolut erhöhter Lymphozytenwert bezeichnet, welcher durch einen externen Auslöser zustande kommt und bei Wegfallen desselben reversibel ist (z.B. Virusinfekt).

Bei einigen Ursachen für reaktive Lymphozytosen ist das Auftreten morphologisch auffälliger, reaktiver Lymphozyten kennzeichnend. Diese können in der Ausprägung ihrer Veränderungen sehr unterschiedlich sein und führen so zum typischen pleomorphen (vielgestaltigen, «bunten») Zellbild.

Reaktive Lymphozytosen müssen von der primären Lymphozytose (maligne Lymphoproliferation) abgegrenzt werden. Auch hier spielt als erstes die Beurteilung der Lymphozytenmorphologie im Mikroskop eine Rolle. Im Gegensatz zur reaktiven Lymphozytose findet sich in der Regel ein monomorphes Zellbild, wie es dem klonalen Ursprung der Zellen entspricht, (z.B. CLL-Lymphozyten). Weitere Hinweise kann eine Analyse von Oberflächenmarkern an der vermehrten Lymphozytenpopulation geben (Immunphänotypisierung).

Unser Ringversuchspräparat 2018-3 H3b stammt von einem 22-jährigen Mann mit einer serologisch bestätigten EBV-Infektion.

## Reaktive Lymphozytosen mit reaktiver Lymphozytenmorphologie

Beim klinischen Bild des «Mononukleose-Syndrom» kommt es zur Ausschwemmung grosser, mononukleärer, reaktiv veränderter Lymphozyten als Ausdruck der Immunantwort. Ursache dieser Erkrankung ist in 90% der Fälle eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), weitere 10% ähnlicher Krankheitsbilder werden durch andere Erreger verursacht (EBV-negative «Mononukleose-Syndrome»).

### EBV -Epstein-Barr Virus

Dieser Erreger ist sehr verbreitet (Serokonversionsrate bei Erwachsenen rund 98%). Viele der Infektionen verlaufen asymptomatisch. Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen kommt es gehäuft zum typischen «Mononukleose-Syndrom». Symptome sind symmetrische Lymphknotenschwellungen (klassisches Pfeiffer-Drüsenfieber), Splenomegalie, Tonsillo-Pharyngitis, Fieber und allgemeine Schwäche, die über mehrere Wochen andauern kann.

### CMV - Zytomegalie Virus

Eine frische Zytomegalievirusinfektion präsentiert sich beim immunkompetenten Erwachsenen in der Regel symptomlos. Treten Symptome auf, ähneln diese den Symptomen der EBV-Infektion. Weniger häufig finden sich allerdings Lymphknoten- und Milzvergrößerungen. Eine Tonsillopharyngitis liegt in der Regel nicht vor.

### HIV - akute (primäre) Infektion

Rund 50% der frisch HIV-Infizierten leiden 8-12 Wochen nach dem Infektionszeitpunkt unter grippe- bzw. mononukleoseähnlichen Symptomen. Bei entsprechenden Symptomen und negativer EBV-Serologie sollten daher Ansteckungsmöglichkeiten nachgefragt und entsprechende Labortests durchgeführt werden. Da die Symptome eher vor der Serokonversion auftauchen, muss der Nachweis einer Infektion über das HIV-p24-Antigen bzw. den HIV-RNA-Nachweis mittels PCR erfolgen. Dadurch kann die „diagnostische Lücke“ bis zum Auftreten der Antikörper verkleinert werden.

### EBV-negative «Mononukleose-Syndrome»

Weitere Erreger die seltener mit einem Mononukleose-Syndrom assoziiert werden, sind Infektionen mit Toxoplasmose, Herpesvirus HHV-6 oder dem Adenovirus Typ12.

## Reaktive Lymphozytosen ohne reaktive Lymphozytenmorphologie

Nachfolgende Erreger/ Zustände führen zur einer reaktiven Lymphozytose, ohne dass dabei die Lymphozyten in auffälligem Mass morphologisch verändert sind.

Infektiös	Nicht infektiös
<b>Viren:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coxsackie Virus B2</li> <li>• Poliovirus</li> <li>• Enteroviren</li> </ul> <b>Bakterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bordetella pertussis (Lymphozyten mit Kerneinkerbungen, T-Zellen entsprechend)</li> <li>• Bartonella henselae (Katzenkratzkrankheit)</li> </ul> <b>Protozoen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Babesien (von Zecken übertragen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamenten-induzierte Hypersensitivitätsreaktion (in Kombination mit Eosinophilie)</li> <li>• Stressinduziert z.B. nach Herzinfarkt, Trauma, epileptischem Anfall (gefolgt von Neutrophilie)</li> <li>• Persistierende polyklonale B-Zell-Lymphozytose mit doppelkernigen Lymphozyten (va. Raucherrinnen jungen bis mittleren Alters)</li> <li>• Postsplenektomie-Lymphozytose mit erhöhtem Anteil an LGL-Zellen (large-granular-lymphocytes)</li> </ul>



## Blickpunkt Hämatologie

### Diagnostik der reaktiven Lymphozytose

Referenzbereiche für Lymphozyten beim Erwachsenen:

Lymphozyten # 1.50-4.00 G/l

Reaktive Lymphozytosen mit leicht reaktiv veränderten Lymphozyten finden sich bei Kleinkindern und Kinder häufig im Rahmen von Infekten.

Das gleichzeitige Auftreten von grossen, ausgeprägt reaktiv veränderten Lymphozyten wird dagegen ausschliesslich bei den «Mononukleose-Syndromen» gefunden.

In der Mikroskopie des peripheren Blutbildes können diese Zellen in der Regel relativ gut identifiziert werden. In einzelnen Fällen kann aber eine Abgrenzung gegenüber neoplastischen Zellen erschwert sein.

Das Erkennen von atypischen Lymphozyten in den Histogrammen der Hämatologie-Analysensystemen kann hier eine Hilfestellung geben. Sie gelingt je nach Anzahl und Ausprägung der veränderten Zellen sowie der vom Gerät verwendeten Lyse-, Färbe und Messtechnik unterschiedlich gut.

#### Impressum

Autorin Annette Steiger  
Fotografie Dr. Roman Fried

#### Fachliche Beratung

C. Hviid, Dr. C. Widmer, Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich,  
Dr. J. Goede, Kantonsspital Winterthur

© 2018 Verein für medizinische Qualitätskontrolle [www.mqzh.ch](http://www.mqzh.ch)

## Hinweise auf reaktive Lymphozyten bei unterschiedlichen Hämatologie-Analysensystemen

### Orphee Mythic (3-Part Diff)

Normale Leukozytenhistogramme	MQ 2018-3 H3B EBV
Der Mythic verwendet fixe Diskriminatoren. Der Lymphozytenpeak ist schmal und liegt links vom ersten Diskriminator (rot).	Grosse reaktive Lymphozyten verbreitern die Lymphozytenpopulation nach rechts. Die Kurve schneidet den ersten Diskriminator hoch.

### ABX Microsemi (3-Part Diff)

Beim Microsemi sind die Diskriminatoren fix. Im normalen Histogramm liegen die meisten Lymphozyten links vom ersten Diskriminator (rot).	Grosse reaktive Lymphozyten führen zur einem doppelten Peak innerhalb der Lymphozytenpopulation. Die Kurve schneidet den ersten Diskriminator auf halber Höhe.

### Sysmex XP300 (3-Part Diff)

Sysmex verwendet variable Diskriminatoren. In diesem normalen Histogramm liegt der zweite Diskriminator (rot) zwischen den Lymphozyten der MXD Population links von 100.	Grosse Lymphozyten bewirken eine Verbreiterung des Peaks nach rechts. Der zweite Diskriminator wird verschoben und liegt rechts von 100.

### Sysmex XE-5000 (5-Part Diff)

	Im Bereich „Atypical Lymph“ werden einige Ereignisse gezählt.

### Siemens ADVIA 2120 (5-Part Diff)

	Im Bereich „LUC“ (large unstained cells) werden vermehrt Elemente gemessen.