



NEWSLETTER

INHALT – THEMENHEFT HÄMATOLOGIE

- Seite 2/3** ■ Das Blutbild – Untersuchung oft aufwändiger als angenommen
- Diagnostischer Pfad – Anämie
- Seite 4/5** ■ Auffällige Erythrozyten-Morphologie: Woran denken?
- Schwangerschaft und Blutbildveränderungen
- Seite 6-8** ■ Thrombopenie und Thrombozytose: harmlos oder lebensbedrohlich
- Die vergessenen Zellen: Eosinophile, Basophile und Monozyten
- Seite 9** ■ Diagnostischer Pfad – Neutrophile Leukozytose
- Seite 10/11** ■ Befunde, die garantiert nicht harmlos sind, oder: Mayday im Blutbild
- Selten aber kritisch: Akute Leukämie als Zufallsdiagnose
- Seite 12/13** ■ CLL – ein leukämisch verlaufendes Lymphom
- Mutationen machen fit - Thalassämien und Hämoglobinopathien
- Seite 14/15** ■ Diagnostik und Verlaufskontrolle Monoklonaler Gammopathien
- Diagnostischer Pfad – Monoklonale Gammopathie
- Seite 16** ■ MDS – das Chamäleon der hämatopoetischen Neoplasien

EDITORIAL

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

willkommen zu einer besonderen Ausgabe unseres Sonic-Newsletters. Es ist die erste Ausgabe, die wir einem einzigen Schwerpunkt widmen: der Hämatologie.

Wir fokussieren dabei auf Fragestellungen, wie sie in jeder Arztpraxis täglich auftreten und zu denen wir immer wieder Ihre Fragen und Ihr Feedback im Labor erhalten.

Grundlage jeder hämatologischen Diagnostik ist und bleibt das Blutbild, eine Untersuchung, die deutlich älter ist als die Labormedizin als eigene Fachdisziplin. Mit fast 7 % aller Analysen stellt das Blutbild den am häufigsten angeforderten Laborparameter dar. Im EBM wird die Untersuchung mit 50 Cent (kleines Blutbild) bzw. 60 Cent (Differential-Blutbild) vergütet: gemessen an der diagnostischen Information, die in einem Untersuchungsergebnis steckt, ist das Blutbild damit wohl auch der preiswerteste Parameter. Nicht jedem ist bewusst, was man alles aus einem Blutbild herauslesen kann, wenn man nur genau hinsieht. Dementsprechend widmen wir uns ausführlich den verschiedenen Facetten des roten und weißen Blutbildes und den häufigsten hämatologischen Neoplasien des Erwachsenenalters.

Wir freuen uns, Ihnen in diesem Zusammenhang die im Labor 28 erarbeiteten Diagnostischen Pfade zu präsentieren. Dabei handelt es sich um standardisierte labormedizinische Empfehlungen, die auf der Basis aktueller Leitlinien von Laborärztinnen und -ärzten erstellt und mit einem im jeweiligen Spezialgebiet erfahrenen, klinisch tätigen Kollegen abgestimmt wurden. Die Pfade sollen die behandelnden Ärztinnen und Ärzte bei der Diagnosefindung unterstützen und einen Beitrag zur Verbesserung der Patientenversorgung leisten.

Viel Spaß beim Lesen!



*Mit freundlichen
kollegialen Grüßen*

*Dr. med. Oliver Harzer
Geschäftsführer
Bioscientia – Institut für
Med. Diagnostik GmbH*

Das Blutbild – Untersuchung oft aufwändiger als angenommen

DR. ANTJE-BEATE MOLZ

Bei der Laboranforderung „kleines bzw. großes Blutbild“ wird das eingesendete EDTA-Blut taggleich mittels hochmoderner Hämatologie-Geräte untersucht. Dabei werden folgende Parameter ermittelt:

KLEINES BLUTBILD

- Leukozytenzahl
- Erythrozytenzahl
- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Erythrozytenindices (MCV, MCH, MCHC)
- Thrombozytenzahl

GROSSES BLUTBILD

(KLEINES BLUTBILD PLUS LEUKOZYTENDIFFERENZIERUNG)

- neutrophile Granulozyten
- eosinophile Granulozyten
- basophile Granulozyten
- Lymphozyten
- Monozyten

Blutbilder werden initial maschinell erstellt. Vorteil der automatisierten Analyse ist die Schnelligkeit und die Auswertung einer weitaus größeren Menge an Blutzellen verglichen mit manuellen Methoden.

Die Geräte sind neben der Analyse oben genannter Parameter auch in der Lage, atypische Zellen wie z. B. Blasten zu erkennen. Mit Hilfe einer hochkomplexen Software, basierend auf internationalen Konsensus-Empfehlungen, werden sowohl Blutproben mit pathologischen Zellen als auch anderen Auffälligkeiten erkannt und einer weiteren Abklärung zugeführt.

Selbst wenn „nur“ ein kleines Blutbild angefordert wird, werden z. B. Normoblasten, also kernhaltige Vorstufen aus der Erythropoese identifiziert, was eine weitere manuelle mikroskopische Abklärung erfordert. Bei Auffälligkeiten der Thrombozyten (Thrombozytenaggregate, Thrombozytopenien) wird eine erneute Analyse mittels Fluoreszenzmessung angeschlossen, ggf. auch eine manuelle Zählung in der Zählkammer oder die mikroskopische Beurteilung eines gefärbten Blutausstrichs.

Bei Anforderung eines großen Blutbildes werden Proben mit morphologischen Besonderheiten im Differenzialblutbild (z. B. Verdacht auf Blasten, unreife Granulozyten, atypische oder reaktivierte Lymphozyten etc. oder auch ausgeprägte Granulozytose, Monozytose, Lymphozytose) im automatisierten Prozess erkannt sowie ein Blutausstrich angefertigt und gefärbt.



Die mikroskopische Beurteilung erfolgt durch erfahrene und geschulte Medizinisch-technische Laborassistentinnen und -assistenten (MTLA), die bei Unklarheiten ärztlich unterstützt werden. So werden ca. 5-6 % der Blutbilder im Anschluss an die maschinelle Untersuchung noch mikroskopisch beurteilt. Dabei kommt es nicht selten vor, dass Zufallsbefunde wie z. B. eine chronisch lymphatische Leukämie oder seltener auch akute Leukämien entdeckt werden.

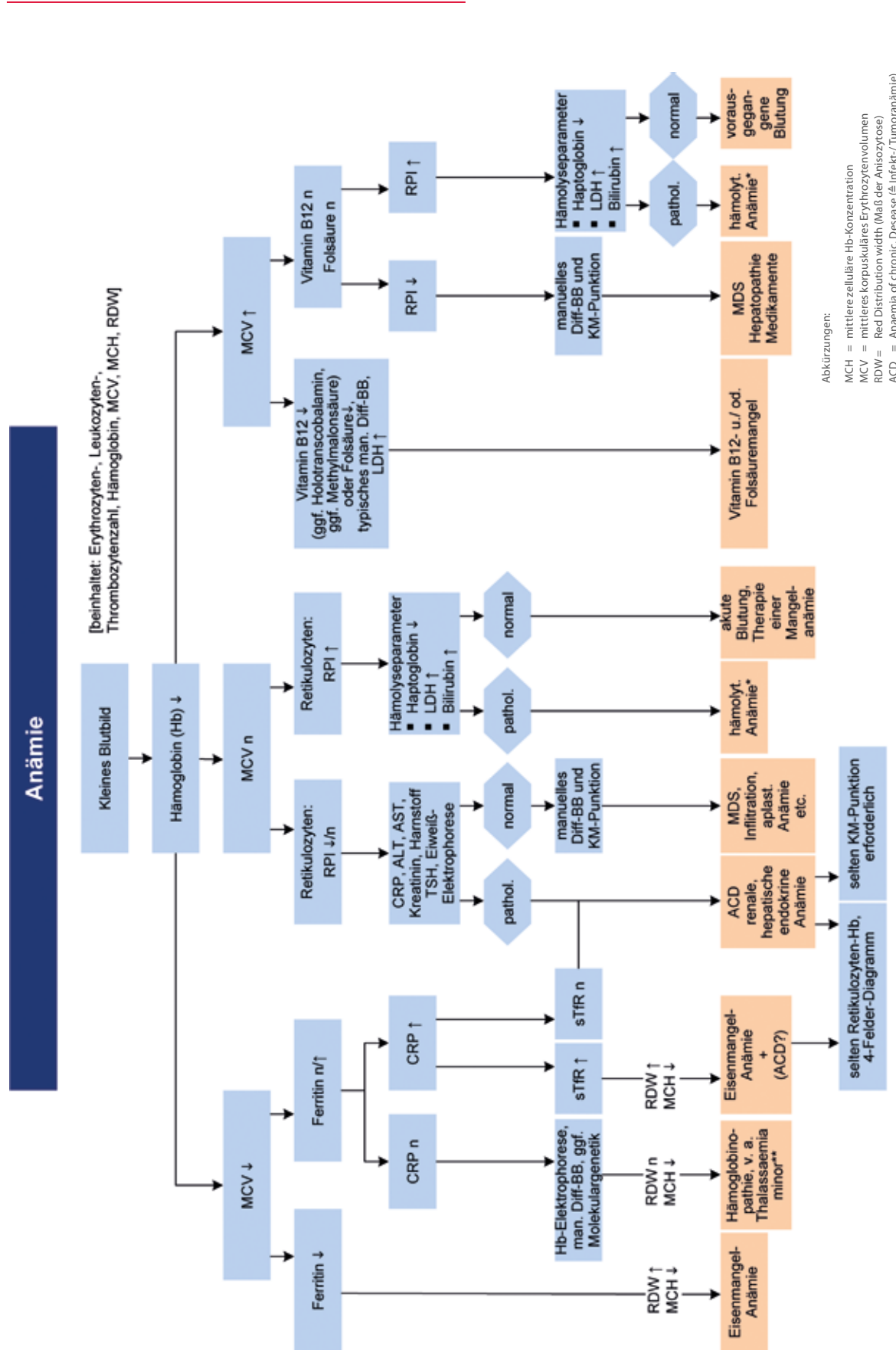


Lebensbedrohliche Befunde werden dem behandelnden Arzt unverzüglich durch einen Laborarzt mitgeteilt, so dass eine ggf. notwendige zeitnahe Therapie des Patienten erfolgen kann.

Fazit: Das Blutbild ist eine der am häufigsten angeforderten Laboruntersuchungen und liefert viel mehr Informationen als oft angenommen. Gemessen an der diagnostischen Aussagekraft ist es eine der preiswertesten Laboruntersuchungen überhaupt.

Diagnostischer Pfad – Anämie

DR. MED. ANTJE-BEATE MOLZ



Abkürzungen:

- MCH = mittlere zelluläre Hb-Konzentration
- MCV = mittleres korpuskulares Erythrozytenvolumen
- RDW = Red Distribution width (Maß der Anisozytose)
- ACD = Anaemia of chronic Disease (z.B. Infekt-/Tumoranämie)
- MDS = Myelodysplastisches Syndrom
- sTfR = löslicher Transferrinrezeptor
- RPI = Retikulozytenproduktionsindex

Auffällige Erythrozyten-Morphologie: Woran denken?

DR. IRIS BRAND

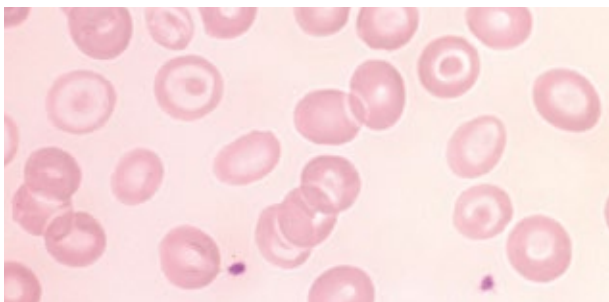
EISENMANGELANÄMIE

Bei der häufig vorhandenen Eisenmangelanämie liegt eine hypochrome, mikrozytäre Anämie vor. Allerdings sind nicht alle Zellen in gleichem Maße von dem Mangel betroffen, sodass in der Regel unterschiedlich große (Anisozytose) und unterschiedliche geformte Erythrozyten (Poikilozytose) gefunden werden.

Bei besonders stark ausgeprägtem Mangel ist das Hämoglobin im Erythrozyten auf einen Randsaum beschränkt und das Zentrum ist blass. Daher sehen diese Zellen im Blutausstrich aus wie Ringe und werden daher als Anulozyten (Ringzellen) bezeichnet. Auch elliptische Zellen (Elliptozyten) können vorkommen.

THALASSÄMIE

Im Blutausstrich von Patienten mit Thalassämie lassen sich verschiedene dysmorphe Erythrozyten finden.



Targetzellen

Die Hämoglobin-Synthesestörung führt zu einer hypochromen, mikrozytären Anämie, bei der Anulozyten auftreten können.

Typisch sind Target-Zellen (Schießscheibenzellen). Außerdem kommt es zu vermehrter extramedullärer Blutbildung. So gebildete Erythrozyten haben rundliche Aussackungen, die an eine Träne erinnern, und werden Dakryozyten (Tränenzellen) genannt. Bei einer pathologischen Blutbildung kann es zur gesteigerten Bildung von Rouleaus (Geldrolle-Bildung) kommen. Als Zeichen gesteigerter, aber insuffizienter Erythropoese weisen die Erythrozyten zudem eine basophile Tüpfelung auf.

ASPLENIE

Erythrozyten von asplenischen Patienten weisen einige Besonderheiten auf. Dazu zählen Howell-Jolly-Körperchen, bei denen es sich um DNA-Reste junger Erythrozyten handelt, sowie Pappenheim-Körperchen (ungebundenes Eisen) und Cabot-Ringe (vermutlich Reste von Spindelmaterial). Auch Akanthozyten können auftreten.

HEPATOPATHIE

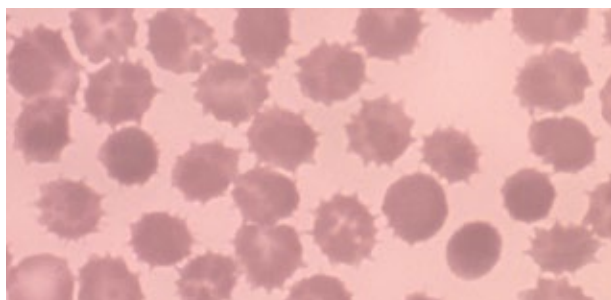
Die gestörte Synthese von Gerinnungsparametern kann chronische Blutungen und so einen Eisenmangel mit mikrozytärer Anämie zur Folge haben. Andererseits kann

Bezeichnung	Synonym	Beispielhaftes Vorkommen bei
Anulozyt	Ringzelle	schwerer Eisenmangel, Thalassämie
Akanthozyt	Stachelzelle, Spur cell	Alkoholische Leberzirrhose, Asplenie
Dakryozyt	Tränenzelle	Thalassämie, Artefakt
Drepanozyt	Sichelzelle	Sichelzellanämie
Echinozyt	Stechapfelzelle, Burr cell, Crenocyte	Sphärozytose, Urämie, Leberinsuffizienz, Artefakt
Elliptozyt		Familiäre Elliptozytose, Thalassämie, Eisenmangelanämie
Fragmentozyt	Schistozyt, Helmzelle, Bite cell	Hämolytisch-urämisches Syndrom, Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, künstliche Herzklappe, Thalassämie
Makrozyt		Leberzirrhose, Vitamin B12- und Folsäure-Mangel
Megalozyt		Megaloblastäre Anämie
Mikrozyt		Eisenmangelanämie, Kupfermangel, Vitamin B6-Mangel, Thalassämie
Sphärozyt	Kugelzelle	Hämolytische Anämie, Wasserintoxikation
Stomatozyt		Lebererkrankungen, Alkoholismus, Hämolytische Anämie, Hereditäre Stomatozytose, Artefakt
Targetzelle	Schießscheibenzelle, Kokardenzelle, Leptozyt, Codocyte, Mexican hat cell	Thalassämie, Hämolytische Anämie, Asplenie, Leberzirrhose

Schwangerschaft und Blutbildveränderungen

DR. ADRIANNA JAGIELLO

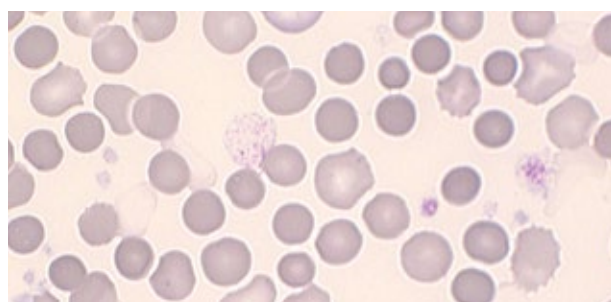
die Resorption von Vitamin B12 und Folsäure gestört sein, was zu einer makrozytären Anämie führt. Weiterhin treten Targetzellen auf. Bei Leberinsuffizienz zeigen sich im Blutausschlag auch Echinozyten (Stechapfelzellen). Typisch für eine alkoholtoxische Leberzirrhose ist das Auftreten von Akanthozyten (Stachelzellen) im Rahmen einer hämolytischen Anämie.



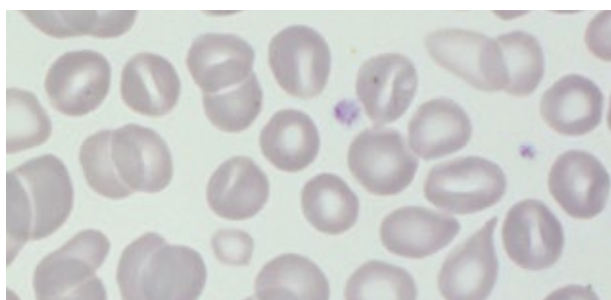
Echinozyten (Stechapfelzellen)

PRÄANALYTIK

Eine wichtige Ursache von verformten Erythrozyten sind Einflüsse in der Präanalytik. Zu lange Lagerung einer Blutprobe führt durch Gerinnungsaktivierung und Temperaturschwankungen zu Hämolyse, sodass im Blutausschlag Fragmente toter Erythrozyten gesehen werden können. Weitere Formveränderungen der Erythrozyten, die durch zu lange Lagerung oder durch zu starke Aspiration bei der Blutentnahme entstehen, sind eine Erhöhung des MCV und das Auftreten von Echinozyten, Sphärozyten, Sphäro-Echinozyten, Stomatozyten sowie vermehrte Rouleaux Bildung.



Sphärozyten



Stomatozyten

Während der Schwangerschaft treten erhebliche Veränderungen im weiblichen Organismus auf, die sich unter anderem im Blutbild widerspiegeln. Dabei ist es wichtig diese zu kennen, um zwischen physiologischen und pathologischen Veränderungen unterscheiden zu können.

Die physiologischen Veränderungen führen zu einer Zunahme des Blutvolumens um 1 bis 1,5 Liter im Laufe der Schwangerschaft, die durch einen Anstieg des Plasmavolumens und durch eine Zunahme der Erythrozytenmasse bedingt sind. Diese Veränderung hat zur Folge, dass die Hämoglobinkonzentration (1. und 3. Trimenon bis 11 g/dl, 2. Trimenon bis 10,5 g/dl) und der Hämatokrit abnehmen, da die Zunahme des Plasmavolumens höher ist als die Erhöhung der Erythrozytenmasse. Die Erythrozytenindizes und die Morphologie der Erythrozyten verändern sich dabei normalerweise nicht. Im Ausstrich können außerdem vereinzelt Erythroblasten vorkommen. Bei einer mikrozytären hypochromen Anämie (1. und 3. Trimenon Hb < 11 g/dl, 2. Trimenon Hb < 10,5 g/dl) sollte immer durch eine Ferritinbestimmung ein Eisenmangel ausgeschlossen werden.

Des Weiteren kommt es zu Veränderungen in der weißen Blutzellreihe. Der durch die Schwangerschaft auftretende Stress im Körper führt zu einer Leukozytose (im 2. und 3. Trimester bis 16 G/l, während der Geburt bis 25 G/l). Durch eine reduzierte Apoptose sind vor allem die Granulozyten erhöht, die im Zytoplasma eine toxische Granulation aufweisen.

Im manuellen Differenzialblutbild kann man außerdem eine leichte Linksverschiebung der Granulozyten mit dem Auftreten von Meta- und Myelozyten beobachten. Dabei sind die neutrophile Chemotaxis und die Phagozytenaktivität der Granulozyten selbst durch Serum-Inhibitoren eingeschränkt. Die Lymphozytenzahl sinkt außerdem im ersten und zweiten Trimester und steigt während des dritten Trimesters wieder an. Weiter kann man eine absolute Monozytose beobachten, die in der fortgeschrittenen Schwangerschaft wieder absinkt. Bei 5 % der Schwangerschaften tritt zudem eine leichte Thrombozytopenie im dritten Trimester auf. Diese ist durch eine Hämodilution und einen erhöhten peripheren Thrombozyten-Abbau bedingt. Dabei sinken die Thrombozyten auf maximal 100 G/l ab und stellen kein erhöhtes Risiko für eine Blutung dar, weder für die Mutter noch für das Kind. Sollte sich die Thrombozytopenie aggravieren, so muss an eine Immuntrombozytopenie bzw. Präeklampsie gedacht werden.

Thrombopenie und Thrombozytose: harmlos oder lebensbedrohlich

DOCTOR-MEDIC NORA ILONA BEDÖ

Die Thrombozytenzahl im peripheren Blut liegt normalerweise bei 150.000 – 400.000/ μ l; geringfügig niedriger bei Menschen mit schwarzafrikanischer Abstammung. Pathologische Veränderungen der Thrombozytenzahlen nach oben (Thrombozytose) oder nach unten (Thrombozytopenie) sollten weiter abgeklärt werden. Ursächlich für die Erhöhung oder Erniedrigung der Thrombozytenzahl sind entweder eine Änderung in der Produktion im Knochenmark und/oder eine Änderung des Verbrauchs/Abbau und der peripheren Verteilung (peripheres Blut, Milz).

FRAGESTELLUNG 1: ABKLÄRUNG EINER THROMBOZYTOPENIE

Bei der Erstdiagnose einer isolierten Thrombozytopenie stellt sich reflexartig die Frage, ob die Thrombozytenzahl korrekt ermittelt wurde oder durch Aggregatbildung verfälscht wurde. Folgende Ursachen können einer **Pseudothrombozytopenie** zu Grunde liegen:

1. Unkorrekte Blutentnahme, falsche Füllmenge, unsachgemäße Lagerung oder Transport der Probe ins Labor
2. EDTA-induzierte Plättchenaggregation (häufigste Ursache, siehe Abb. 1)
3. Anlagerung der Thrombozyten an Granulozyten (Satellitenbildung) oder Auftreten von Riesenthrombozyten die bei maschineller Zählung nicht erkannt werden

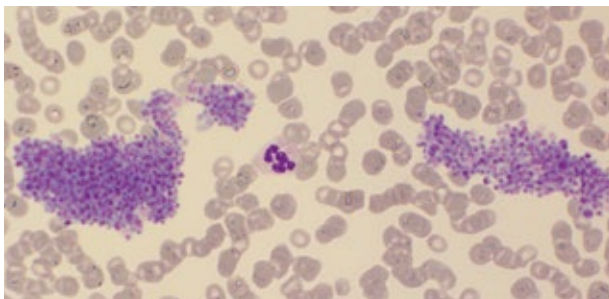


Abb. 1: Peripherer Blutaussstrich mit großen Thrombozytenaggregaten (Pseudothrombozytopenie)

Bei Verdacht auf eine Pseudothrombozytopenie hilfreich ist in manchen Fällen (nicht immer) die Bestimmung der Thrombozytenzahl im Citratblut oder die mikroskopische Untersuchung des Blutaussstriches mit Schätzung der Thrombozytenzahl nach Fonio.

Eine Thrombozytopenie kann isoliert vorkommen oder im Rahmen einer Bi- oder Tri-Panzytopenie. Eine **verminderte Thrombopoese (Bildungsstörung)** kann folgenden Ursachen haben:

- Virusinfektionen (Parvovirus-B19, CMV, EBV)
- Medikamente (Zytostatika, Immunsuppressiva)
- Mangelernährung (Vitamin B12-, Folsäuremangel)
- Knochenmarkinfiltration durch Leukämien, Lymphome, andere Tumore (siehe Abb. 2)
- Aplastische Anämie, Primäre Myelofibrose
- Myelodysplastisches Syndrom (MDS), Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

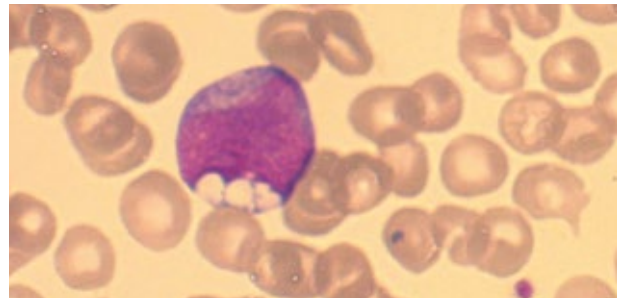


Abb. 2: Peripherer Blutaussstrich eines 7 Monate alten Patienten mit isolierter Thrombozytopenie im kleinen Blutbild; Diagnose AML M7 (Quelle: Labor Augsburg MVZ Sammlung)

Einem **gesteigerten peripheren Verbrauch** der Thrombozyten können verschiedene Ursachen zugrunde liegen:

- Autoimmunerkrankungen (ITP – syn. Morbus Werlhof)
- sekundär im Rahmen einer Grunderkrankung (CLL, SLE, Malaria)
- Medikamente (Heparin - HIT2, Fludarabin)
- thrombotische Mikroangiopathie (TTP, HUS, HELLP)

Sonderformen einer Thrombozytopenie sind eine abnorme Thrombozytenverteilung bei einer massiven Splenomegalie oder eine Verdünnungsthrombozytopenie nach Transfusionen. Als Notfall ist eine neu hinzugegetene Thrombozytopenie im 2. oder 3. Trimenon einer Schwangerschaft (Gestose, HELLP-Syndrom) zu werten.

Liegt die Thrombozytenzahl unter 30 000/ μ l, besteht ein hohes Risiko einer spontanen Blutung, so dass eine stationäre Einweisung erwogen werden sollte. Die Ausprägung der Blutungsneigung ist aber nicht zwingend abhängig von der Thrombozytenzahl! Thrombozytopenien durch Bildungsstörungen bewirken eine stärkere Blutungsneigung als gleich ausgeprägte Thrombozytopenien durch einen beschleunigten peripheren Abbau.

FRAGESTELLUNG 2 : ABKLÄRUNG EINER THROMBOZYTOSE

Eine erhöhte Thrombozytenzahl ist häufig ein Zufallsbefund und meist asymptomatisch. Es ist wichtig zu unterscheiden, ob es sich um eine primäre oder sekundäre Thrombozytose handelt.

Die häufiger vorkommende Form ist die **sekundäre (reaktive) Thrombozytose**. Auslöser einer sekundären Thrombozytose sind vielfältig. Folgende Grunderkrankungen können eine sekundäre Thrombozytose verursachen:

- metastasierte Tumorerkrankungen
- chronische Infektionen
- Eisenmangelanämie (siehe Abb. 3)
- Regenerationsphase nach Chemotherapie

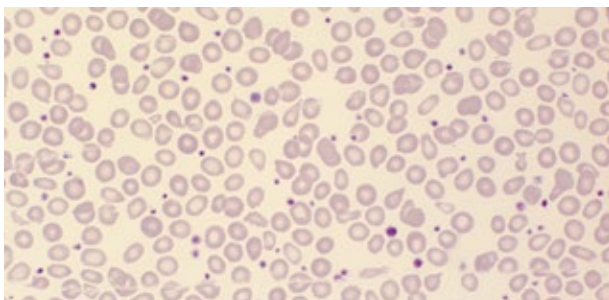


Abb. 3: Peripherer Blutausstrich einer 30-jährigen Patientin mit Thrombozytose und Anämie im kleinen Blutbild; Diagnose Eisenmangelanämie

Eine **primäre Thrombozytose** findet man bei einer klonalen Vermehrung der Thrombozyten im Zusammenhang mit myeloproliferativen Neoplasien (MPN). In diese Gruppe gehören u.a. die essenzielle Thrombozythämie (ET), die Polycythaemia vera (PV) und die chronische myeloische Leukämie (CML). Komplikationen der primären Thrombozytose stellen Thromboembolien dar, die lebensbedrohlich verlaufen können.

Paradoxerweise kann bei den primären Thrombozytosen auch eine gleichzeitig verstärkte Blutungsneigung bestehen; die Ursache hierfür ist ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom.

Die Indikation einer Thromboseprophylaxe im Rahmen einer primären Thrombozytose sollte deswegen gut überdacht werden, da sowohl eine Thrombose- neigung als auch eine ausgeprägte Blutungsneigung vorliegen kann. Die Betreuung solcher Patienten sollte immer in Absprache mit einem Hämatologen erfolgen.

Fazit: Die Thrombozytenzahl sollte niemals isoliert betrachtet werden, sondern im Zusammenhang mit den anderen Parametern des Blutbildes (Leukozytenzahl, Hb-Wert, Differentialblutbild). Eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung, die Bestimmung von CRP, Ferritin und LDH können zusätzliche hilfreiche Informationen über die Genese liefern. Ein gutes Zusammenspiel und eine klare Kommunikation zwischen Labor und der einsendenden Praxis sind essentiell für eine schnelle und zielgerichtete Diagnostik.

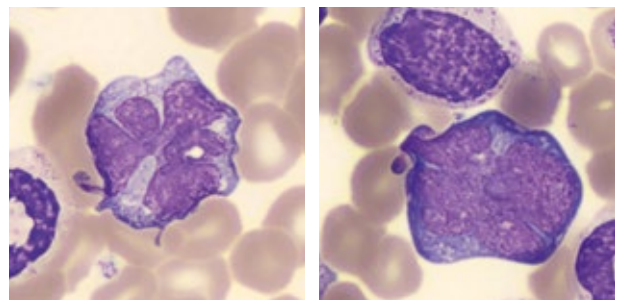
Die vergessenen Zellen: Eosinophile, Basophile und Monozyten

DR. PHILIPP GREWATTA

Im Differentialblutbild („großes Blutbild“) wird häufig vor allem auf Lymphozyten und neutrophile Granulozyten geschaut. Auch bei Monozyten, Eosinophilen und Basophilen gibt es aber einige Dinge, die bei Auffälligkeiten beachtet werden müssen!

MONOZYTOSE

Die Monozyten erfüllen mit Phagozytose und Antigenpräsentation eine wichtige Aufgabe innerhalb des Immunsystems. Vermehrungen der Monozyten (Monozytose) sind daher häufig und meist vorübergehend. Eine Monozytose sollte weiter abgeklärt werden, wenn die Monozyten mehr als 10% aller Zellen oder 1,0 /nl im peripheren Blut zählen und über drei Monate persistieren. Die Monozytose sollte immer im Ausstrich bestätigt werden. Leukozytose, Leukopenie, Anämie, Thrombopenie oder Blastennachweis sind zudem Hinweise auf eine primär monozytäre Erkrankung wie die akute monoblastäre Leukämie oder chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML). In solchen Situationen sollten Patienten eilig hämatologisch vorgestellt werden. Reaktive bzw. sekundäre Monozytosen sind jedoch deutlich häufiger und kommen bei Infekten, Autoimmunerkrankungen und anderen malignen hämatologischen Erkrankungen vor.



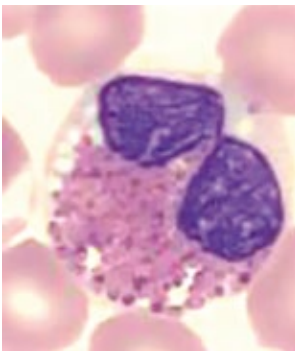
unreife und reife monozytäre Zelle bei CMML

EOSINOPHILIE

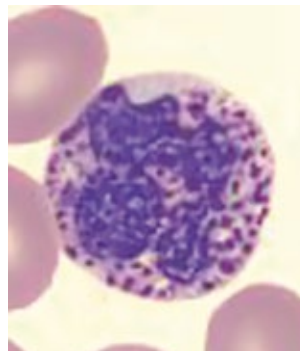
Die eosinophilen Granulozyten sind Teil des Immunsystems und u.a. an allergischen Reaktionen und der Abwehr parasitärer Erkrankungen beteiligt. Somit lassen sich zwei der häufigsten Gründe für eine Vermehrung der Eosinophilen (Eosinophilie) direkt ableiten: Allergische Reaktionen von Heuschnupfen bis zur Anaphylaxie sowie Infektionen durch Parasiten, z.B. Wurmerkrankungen. In der Regel sollte eine Eosinophilie weiter abgeklärt werden, wenn mindestens 1,5 /nl Eosinophile über mehrere Monate lang im peripheren Blut nachweisbar sind. Zunächst sollten dann mögliche Ursachen für sekundäre Eosinophilien abgeklärt werden (siehe Tabelle). >>

Ursache für sekundäre Eosinophilie	Weiterführende Laboruntersuchung
Allergische Reaktion	IgE, spezifisches IgE (RAST)
Parasitäre Erkrankung	Stuhlmikroskopie, Antigenteste, Serologie
Leukämie, Lymphom	Mikr. Differentialblutbild
Vaskulitis, Autoimmunerkrankung	ANA, ENA, ANCA
Mastozytose	Tryptase
Blasenbildende Hauterkrankungen	Autoimmunerologie

Eine Eosinophilie kann auch als Nebenwirkung von Medikamenten oder als Begleiterscheinung bei Leukämien, Lymphomen und anderen Krebsarten auftauchen. Selten sind angeborene Erkrankungen, insbesondere des Immunsystems, Ursache für eine schon früh und dauerhaft nachweisbare Eosinophilie.



Eosinophiler Granulozyt



Basophiler Granulozyt

Sollten die häufigsten (sekundären) Gründe für eine Eosinophilie ausgeschlossen worden sein, ist insbesondere bei stark ausgeprägter Eosinophilie und deutlichen Krankheitssymptomen auch an eine primäre Erkrankung der Eosinophilen zu denken. Diese Diagnosen sind üblicherweise spezialisierten Zentren vorbehalten und erfordern aufwendige Organscreenings, molekulargenetische Untersuchungen und den Ausschluss diverser Differentialdiagnosen. Bei Organschädigungen durch Eosinophile handelt es sich dann um ein Hypereosinophiles Syndrom, bei leukämischer Manifestation um eine chronische Eosinophilen-Leukämie.

WIE SOLLTE MAN ALSO BEI EOSINOPHILIE VORGEHEN?

- Kontrolle des Differentialblutbildes mit Absolutzahlen, inkl. Ausstrich
- Bei Persistenz der Eosinophilie: Ausschluss häufiger sekundärer Erkrankungen, also Allergien und parasitären Erkrankungen
- Bildgebung, Knochenmarkpunktion und genetische Analytik sollten von Experten angestoßen werden

BASOPHILIE

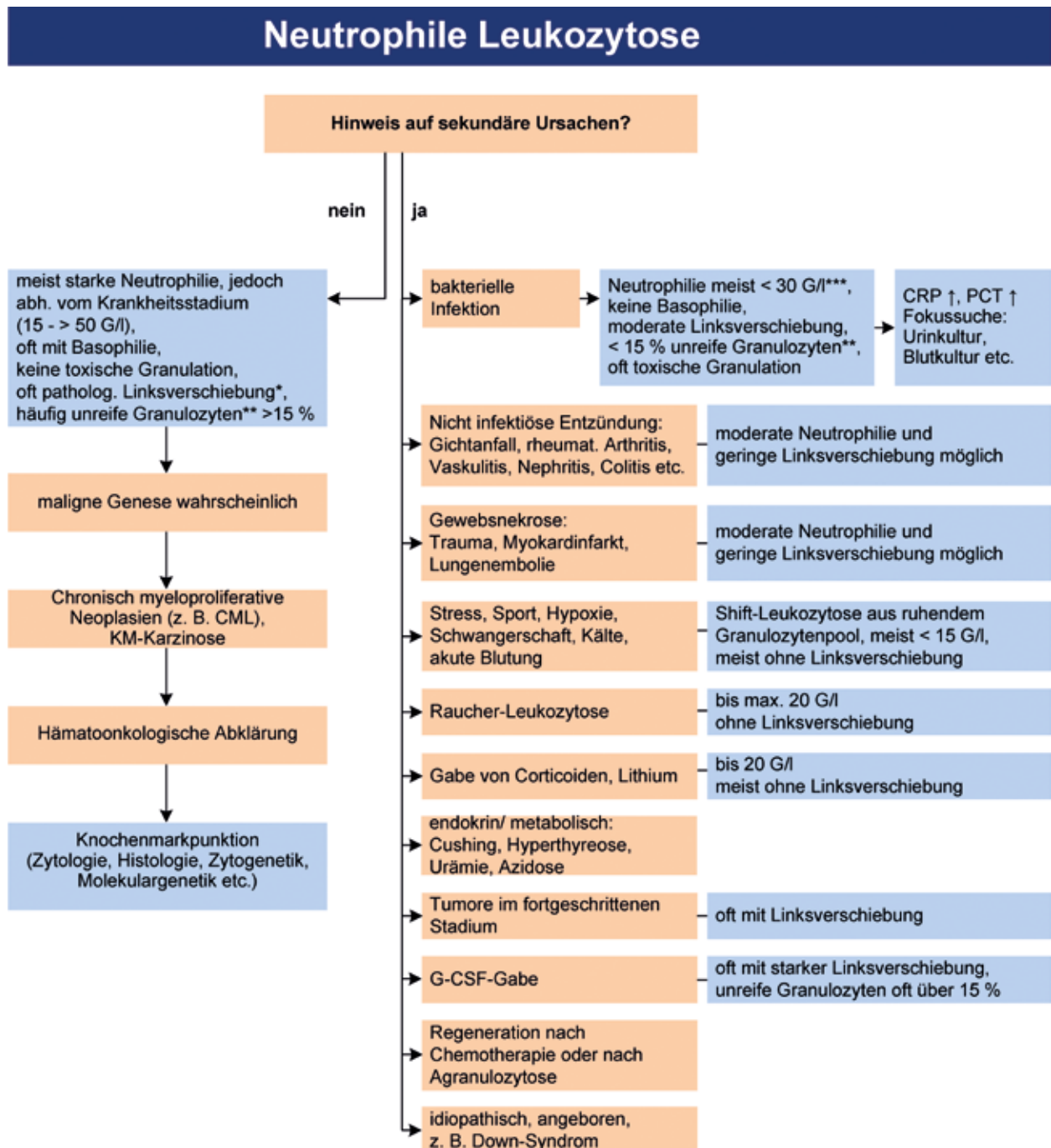
Im Gegensatz zur Eosinophilie, die viele verschiedene Ursachen kennt, ist eine Basophilie spezifischer und häufig ein Zeichen für eine Myeloproliferative Neoplasie (MPN). Weitere, deutliche Hinweise sind Leukozytose, myeloische Linksverschiebung, Thrombozytose oder Polyglobulie. Sollten mehrere dieser Zeichen zusammenkommen und in Kontrollbefunden persistieren, sollte der Patient zur weiteren Diagnostik an einen Hämatologen überwiesen werden. Dort wird dann mittels Knochenmarkpunktion und Molekulargenetik die genaue Diagnose gestellt. Gutartige Erhöhungen der Basophilen kommen selten u.a. bei Hyperlipidämien, Autoimmunerkrankungen und Parasitosen vor.

VERMINDERUNGEN DER ZELLZAHL

Weder Eosinopenie noch Basopenie werden üblicherweise als pathologisch gewertet und weiter untersucht. Eine Monozytopenie kann in der klassischen Konstellation mit Panzytopenie und Splenomegalie auf eine Haarzell-Leukämie hinweisen.

Diagnostischer Pfad – Neutrophile Leukozytose

DR. MED. ANTJE-BEATE MOLZ



* unreife Granulozyten bis zum Promyelozyten, eventuell einzelnen Blasten

** unreife Granulozyten: Summe aus Promyelozyten, Myelozyten, Metamyelozyten und stabkernigen Neutrophilen

*** bei schwerer Sepsis auch höhere Zahl der neutrophilen Granulozyten möglich

Befunde, die garantiert nicht harmlos sind, oder: Mayday im Blutbild

PETRA GROSS-JUDITH

Ein Blutbild wird häufig als Routine-Laborparameter im Rahmen umfangreicherer Screeninguntersuchungen angefordert. Empfehlenswert ist es, statt eines kleinen Blutbildes mit den Basisparametern Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit, Erythrozytenindizes (MCV, MCH, MCHC) Leukozyten und Thrombozyten primär ein großes Blutbild anzufordern. Dieses zeigt zusätzlich die maschinelle Differenzierung der verschiedenen Leukozytenpopulationen (Neutrophile, Monozyten, Lymphozyten, Eosinophile und Basophile). Insbesondere dann, wenn das kleine Blutbild auffällige Werte zeigt, bietet die Differenzierung wichtige Zusatzinformationen. Wegen der begrenzten Probenstabilität von 24 Stunden kann ein großes Blutbild in den meisten Fällen nicht nachgefordert werden.

Quantitative Veränderungen der zellulären Bestandteile des Blutes sind insbesondere bei niedrigen Werten bedrohlich:

1. Schwere Anämie
2. Schwere Thrombozytopenie
3. Agranulozytose
4. Hyperleukozytose

Die klinische Symptomatik einer **Anämie** hängt entscheidend davon ab, ob der Patient adaptiert ist. Eine akut auftretende Anämie führt bereits ab einem Hämoglobinwert von ca. 10 bis 9 g/dl zu subjektiven Beschwerden wie Schwäche, Schwindel, Müdigkeit und Luftnot, bei Patienten mit Koronarstenose kann eine Angina pectoris provoziert werden. Chronische Anämien werden erst ab einem Hämoglobinwert von 8 bis 6 g/dl symptomatisch. Die Therapie richtet sich in erster Linie nach der klinischen Symptomatik und nicht nach den reinen Laborwerten.

Für die **Thrombozytopenie** gilt: die Blutungsneigung nimmt ab 80.000/ μ l zu, ab 30.000/ μ l steigt das Risiko exponentiell. Allerdings ist die Blutungsneigung individuell sehr unterschiedlich. Klinisch treten bei Thrombozytopenie petechiale Blutungen in den abhängigen Körperpartien und Schleimhäuten (Wange) auf. Plasmatische Gerinnungsstörungen führen dagegen typischerweise zu flächigen Blutungen (Sugillationen) oder Einblutungen in Gelenke (Hämarthros). Generell sollten ab Werten von ca. 50.000/ μ l jegliche Eingriffe – Injektionen, Punktionen, Operationen, aber auch zahnärztliche Manipulationen wie eine professionelle Zahnreinigung – unterbleiben. Durch eine Kontrollmessung in einem Citrat-Röhrchen kann die EDTA-assoziierte Pseudothrombozytopenie ausgeschlossen werden. Bestätigen sich die niedrigen Thrombozytenwerte, sollte eine hämatologische Abklärung erfolgen.

Veränderungen der Leukozytenzahl sind relativ häufig und treten als Leukopenie $< 3,7$ /nl oder Leukozytose $> 10,1$ /nl auf. In einem solchen Fall ist das Differenzialblutbild sehr hilfreich, weil es die relative Verteilung der Leukozyten-Subpopulationen zeigt. Vorsicht: die Prozentzahlen dürfen nur zusammen mit der absoluten Leukozytenzahl betrachtet werden. Die (beispielhafte) Konstellation einer Leukopenie 2,0 /nl mit relativer Lymphozytose von 60% deutet nicht auf ein Lymphom hin – die Absolutzahl der Lymphozyten liegt im Normbereich, dagegen sind die Neutrophilen stark vermindert.

Eine Neutropenie führt schon in der milden (< 1500 / μ l) oder moderaten (< 1000 / μ l) Form zu einer erhöhten Infektneigung. Eine schwere Neutropenie < 500 / μ l (**Agranulozytose**) ist ein potenziell lebensbedrohliches Krankheitsbild. Ursache ist meist eine allergische (z. B. Metamizol, Carbamazepin) oder toxische (z. B. Methotrexat) Medikamenten-Nebenwirkung. Klinisch findet sich eine Symptomtrias aus Fieber, Angina tonsillaris und Stomatitis aphthosa. Diese Patienten benötigen eine sofortige stationäre Behandlung mit kalkulierter antibiotischer Therapie und Kreislaufüberwachung.

Reaktive Erhöhungen der Leukozyten treten bei akuten schweren bakteriellen Infektionen auf – Sepsis, Pneumonie. Die Differenzialverteilung zeigt eine Granulozytose mit Linksverschiebung bis zum Myelozyten. Diese „leukämoiden Reaktionen“ erreichen in der Regel ein Level von maximal ca. 60.000 / μ l.

Darüber liegende Leukozytenwerte sind eher durch eine hämatologische Systemerkrankung bedingt. Hier ist insbesondere die Erkennung einer akuten Leukämie mit $> 20\%$ Blasten im Differenzialblutbild wichtig. Die chronische myeloische Leukämie (CML) zeigt eine pathologische Linksverschiebung mit Auftreten von Promyelozyten und wenigen Blasten sowie häufig eine Eosino- und Basophilie. Auch lymphatische Neoplasien wie z. B. die chronische lymphatische Leukämie (CLL) können sehr hohe Leukozytenzahlen aufweisen, die dann durch eine Lymphozytose bedingt sind. Hier wird deutlich, dass ein großes Blutbild mit Leukozytendifferenzierung die klinische Einschätzung solcher Befunde erheblich erleichtert. Eine massive Erhöhung der Leukozyten über ca. 200.000 / μ l ist bedrohlich – es kann eine Leukostase mit Mikrozirkulationsstörungen auftreten, deren Symptome vom betroffenen Organ abhängen. In einem solchen Fall sollte der Pat. sofort hämatologisch vorgestellt werden. Interessanterweise tritt diese Komplikation bei einer CLL nicht auf.

Selten aber kritisch: Akute Leukämie als Zufallsdiagnose

DOCTOR-MEDIC CRISTINA MARIA BOIES

Akute Leukämien sind maligne Erkrankungen mit klonaler Vermehrung hämatopoetischer Vorläuferzellen. Die Symptome können unspezifisch sein (z.B. Müdigkeit, blasses Aussehen, Infektneigung, Dyspnoe, Petechien). Akute Leukämien treten plötzlich auf, sind meist rasch progredient und führen unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Bei Verdacht auf eine akute Leukämie muss eine hämatologische Vorstellung/Noteinweisung unverzüglich erfolgen.

Gelegentlich stellen sich die Patienten aber auch in einem eher unauffälligen klinischen Zustand vor und die Verdachtsdiagnose ergibt sich durch einen Zufallsbefund im Blutbild. Eine Leukozytose bei gleichzeitiger Anämie und/oder Thrombozytopenie kann ein wichtiges Erstindiz im Labor sein, dass eine akute Leukämie vorliegt. Im Knochenmark erfolgt eine Verdrängung der normalen Hämatopoese bei gleichzeitiger Ausschwemmung eines leukämischen Zellklons (auch Blasten genannt) ins periphere Blut. Bei Erstdiagnose können sich die Auswirkungen der Verdrängung/Ausschwemmung ins periphere Blut unterschiedlich darstellen. Die Kasuistik umfasst Leukozytosen von 13G/l bis über 200G/l oder Thrombozytopenien von 130G/l bis 5G/l. Die Leukozytenzahl kann aber auch vermindert (aleukämische Phase) oder normal sein. Somit kann eine alleinige Beurteilung des Blutbildes ein reaktives Geschehen von einer akuten Leukämie insbesondere in ersten Phasen der Erkrankung nicht sicher unterscheiden.

Die o.g. Blutbildkonstellationen sowie entsprechende Warnhinweise des Messgerätes fordern daher eine mikroskopische Blutbilddifferenzierung. Werden Vorstufen nachgewiesen, wird von einer Linksverschiebung gesprochen. Diese kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein, vom stabkernigen Granulozyten bis zum Blast. Blasten sind im peripheren Blut immer pathologisch und müssen hämatologisch abgeklärt werden. Liegt der Blastenanteil bei $\geq 20\%$ der kernhaltigen Zellen gilt eine akute Leukämie als nachgewiesen. Im Blutausstrich erscheinen die Blasten als Zellen unterschiedlicher Größe, mit rundem bis irregulärem Zellkern.

Charakteristisch ist das feinretikuläre Kernchromatin. Nukleolen können vorhanden sein. Sind azurophile Granula oder Auer-Stäbchen nachweisbar, können die Blasten als myeloisch

eingestuft werden. Ein Sonderfall ist der Nachweis eines hohen Anteils von Promyelozyten (Promyelozyten-Leukämie), der eine sofortige Einweisung des Patienten aufgrund der gravierenden Gerinnungsstörungen erforderlich macht.

Manchmal ist jedoch eine sichere Zuordnung der Blasten nach morphologischen Kriterien nicht möglich. Abhilfe kann dann die Immunphänotypisierung schaffen. Diese Methode ermöglicht mit Hilfe von monoklonalen, fluoreszenzmarkierten Antikörpern den Nachweis von Differenzierungsantigenen (sog. CD-Nomenklatur) an der Zelloberfläche oder im Zytoplasma von Zellen aus dem peripheren Blut oder dem Knochenmark. Somit können Zellen nach ihrer Differenzierungslinie (lymphatisch/myeloisch) und ihrem Reifungsgrad zugeordnet werden.

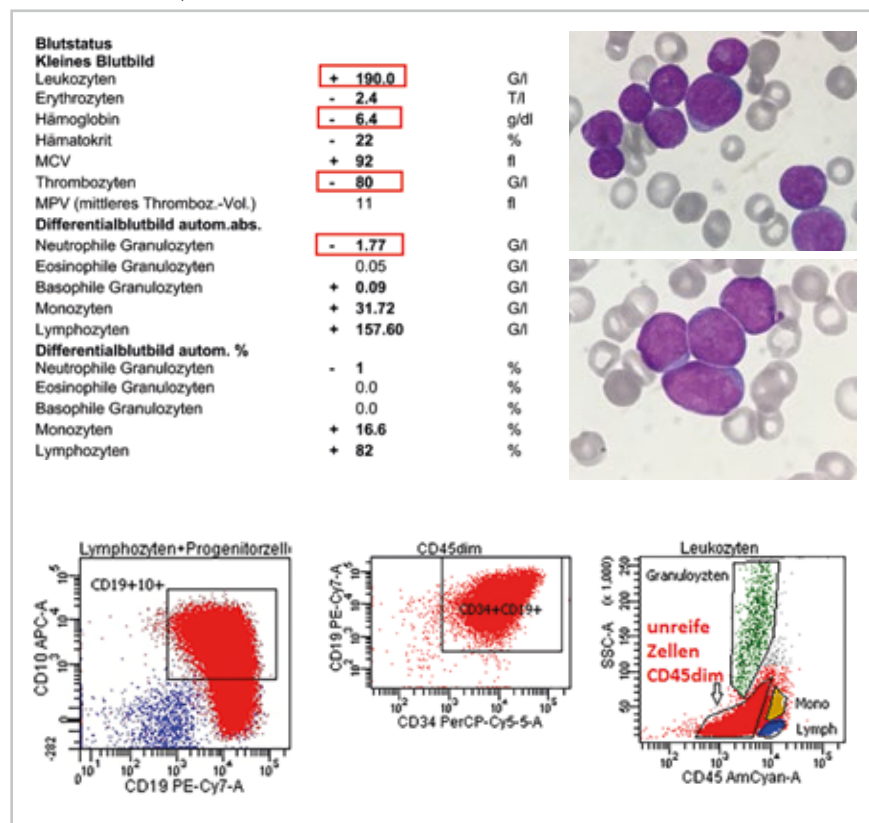


Abbildung: Blutbild, Zytologie und Immunphänotypisierung einer common B-ALL
Quelle: Labor Staber Sammlung

Die Ermittlung des immunologischen Subtyps der lymphatischen Blasten ist prognoserelevant. Für die ALL ist die Immunphänotypisierung deshalb unverzichtbar. Weitere wichtige diagnostische Säulen dieser Erkrankungen sind Knochenmarkbiopsie, Zytogenetik und Molekulargenetik.

Referenzen: Possinger K., Regierer A. *Facharzt Hämatologie Onkologie*; Giuseppe d'Onofrio and Gina Zini *Morphology of Blood Disorders*

CLL – ein leukämisch verlaufendes Lymphom

ANDREAS BONKOWSKY

Die hämatopoetischen Neoplasien umfassen ein ätiologisch und klinisch heterogenes Spektrum an Erkrankungen, darunter etwa die akuten Leukämien, die Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, die myeloproliferativen Erkrankungen sowie die myelodysplastischen Syndrome. Eine für die tägliche klinische Praxis besonders relevante Erkrankung ist die Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) aus der Gruppe der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Die CLL verläuft obligat leukämisch, d.h. es kommt zu einer Ausschwemmung der Lymphomzellen ins periphere Blut. Die Erkrankung betrifft mehr Männer als Frauen und ist klassischerweise eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit einem Altersmedian von 73 Jahren. Allerdings stellen Erstdiagnosen im erwerbstätigen Alter keine Seltenheit dar, was zusammen mit der hohen Inzidenz (Deutschland: > 6000 Neuerkrankungen im Jahr) zur volkswirtschaftlichen Bedeutung der Erkrankung beiträgt.

Crosses Blutbild		Doppelbestimmung		
Leukozyten	976	Tsd/µl	4.0 - 10.0	■
Erythrozyten	2.38	Mio/µl	4.2 - 5.8	■
Hämoglobin	7.3	g/dl	13.5 - 17.5	■
Hämatokrit	27	%	39 - 50	■
MCV (mittl. Ery.Volumen)	114	fl	78 - 98	■
RDW (Ery-Verteilungsbr.)	21.3	%	bis 15	■
MCH (HbG)	31	pg	26 - 32	■
MCHC (mittlere Hb-Konz.)	27	g/dl	30 - 36	■
Thrombozyten	240	Tsd/µl	150 - 400	■
Differentialblutbild				
Neutrophile				■
Segmentkernige	1.0	%	40 - 75	■
Eosinophile	0.0	%	bis 7	■
Basophile	0.0	%	bis 1	■
Monozyten	1.0	%	bis 13	■
Lymphozyten	81.0	%	15 - 45	■
Atypische Lymphozyten, vmtl. neoplastisch	8.0	%		■
Kernschatten	9.0	%		■
Sonstige				■

Abb. 1: CLL – extreme Leukozytose bei einem Patienten mit CLL, im Labor langjährig dokumentierter Verlauf über 8 Jahre

Eine CLL entwickelt sich in der Regel spontan, wobei ihr oft eine monoklonale B-Zell-Lymphozytose vorausgeht. Durch eine Dysbalance zwischen Apoptose und Proliferation kommt es zu einer ungehemmten Bildung phänotypisch reif erscheinender Lymphomzellen. Diese bestimmen zusammen mit Kernschatten und einer Lymphozytose das Differential-Blutbild. In der Immunphänotypisierung zeigt sich eine gemeinsame Expression von CD5 als T-Zell-Marker sowie der B-Zell-Antigene CD19, CD20 und CD23. Charakteristisch ist zudem eine Leichtketten-Restriktion als Ausdruck der Monoklonalität.

Für die Stellung einer definitiven Diagnose ist also peripheres Blut (EDTA) vollkommen ausreichend, eine Knochenmarkpunktion folglich nicht notwendig. Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind neben anderen leukämisch verlaufenden Lymphomen vor allem die Monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) mit einer Absolutzahl < 5000 Lymphozyten pro µl Blut. Die klassische Einteilung erfolgt anhand dreier Kriterien (Anzahl betroffener Lk-Regionen, Hb, Thrombozytenzahl) nach Binet in die Stadien A-C (siehe Abbildung).

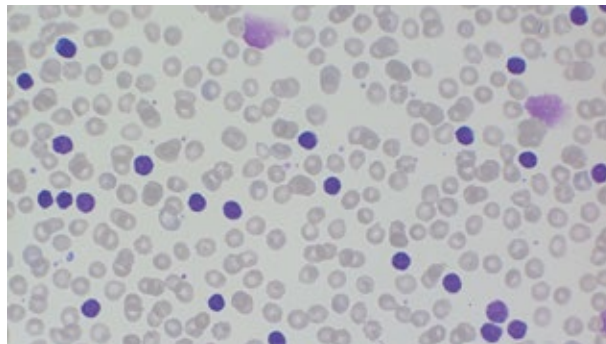


Abb. 2: CLL – typisches mikroskopisches Bild mit optisch unauffälligen Lymphozyten und Kernschatten

Die Therapieindikation wird vom Hämatologen gestellt und ist abhängig von Stadium der Erkrankung und Konstitution des Patienten. Das Stadium Binet C ist generell therapiebedürftig. Daneben sprechen folgende weitere Kriterien für die Einleitung einer Therapie bzw. für eine Vorstellung beim Hämatologen oder ggf. eine stationäre Einweisung:

- Neuauftreten oder Verschlechterung einer Anämie und/oder Thrombozytopenie
- massive und/oder symptomatische Lymphadenopathie oder Splenomegalie
- Lymphozytose: Verdoppelungszeit < 6 Monate und / oder Anstieg 50% < 2 Monate (Ausgangswert > 30 000/µl, Ausschluss anderer Ursachen)
- therapierefraktäre Autoimmunzytopenie
- konstitutionelle Symptome (B-Symptomatik, Fatigue).

Einen Meilenstein in der Therapie stellte die Einführung des gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörpers Rituximab dar. Zuletzt hat sich zusätzlich Ibrutinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor, als Medikament der ersten Wahl etabliert. Die Prognose der Erkrankung hat sich erheblich verbessert, jahre- bis jahrzehntelange Verläufe sind die Regel. In seltenen Fällen kann sich aus einer CLL ein hochmalignes Lymphom (Richter-Transformation) entwickeln.

Stadium	Anzahl betroffener lymphatischer Regionen	Hb (g/dl)	Thrombozyten (Tsd/µl)
A	< 3	≥ 10	≥ 100
B	≥ 3	≥ 10	≥ 100
C	unabhängig	< 10 und/oder < 100	

Stadien nach Binet (1981)

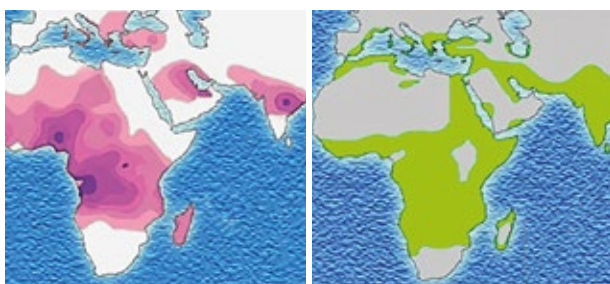
Mutationen machen fit

DR. FRANK KORIOTH

Genetisch bedingte Hämoglobinkrankheiten bezeichnet man als Hämoglobinopathien, bei denen zwei Hauptgruppen, die Thalassämie-Syndrome und die Hämoglobinstrukturvarianten, unterschieden werden. Weltweit sind 7 % der gesamten Bevölkerung Anlageträger für Hämoglobinopathien, was diese zur häufigsten monogenetischen Erkrankung macht. Die heterozygoten Anlageträger, bei denen nur ein elterliches Gen eine Mutation aufweist, sind in der Regel klinisch unauffällig. Im Gegensatz dazu zeigen Homozygote, bspw. Patienten mit Sichelzellerkrankung oder Thalassaemia major, ausgeprägte variable klinische Symptome und weisen bereits im Kindesalter eine hohe Sterblichkeit auf.

WARUM TRAGEN SO VIELE MENSCHEN MUTATIONEN FÜR EINE HÄMOGLOBINOPATHIE?

Schaut man sich die weltweite Verbreitung der Hämoglobinopathien an, so weist diese eine hohe Übereinstimmung mit der globalen Verteilung der Malaria auf (Siehe Abb.). Aufgrund der sehr ähnlichen geographischen Verbreitung wurde die Hypothese abgeleitet, dass die heterozygoten Anlageträger im Falle einer Malariaerkrankung einen Vorteil haben, der den Krankheitsverlauf günstig beeinflusst. Da die Erreger der Malaria sich als intrazelluläre Parasiten innerhalb der Erythrozyten vermehren, erscheint diese Annahme plausibel. Die genauen molekularen Mechanismen dieser erhöhten Malaria-Resistenz sind dabei bisher aber nur zum Teil verstanden.



Verbreitung der Sichelzellenanämie

Verbreitung der Malaria

Von Muntuwandi in der Wikipedia auf Englisch, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2932857>
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2932866>

BALANCIERTER POLYMORPHISMUS

Das Erklärungsmodell für den Vorteil von heterozygoten Anlageträgern nennt sich balancierter Polymorphismus. Für die Hämoglobinopathien bedeutet dieses: Die Häufigkeit von Mutationen, die eine erhöhte Malaria-Resistenz vermitteln, steigt durch eine erhöhte reproduktive Fitness der Anlageträger weiter an. Auf der anderen Seite führt eine steigende Zahl dieser Anlageträger in der Population bei den Nachkommen zu einem erhöhten Risiko für

homozygot Erkrankte, die dann eine erhöhte Sterblichkeit und damit eine niedrige reproduktive Fitness aufweisen. Untersuchungen in Zentralafrika zur Verbreitung der Sichelzell-Mutation (HbS) bestätigen diese Hypothese. Für die relative reproduktive Fitness (Wahrscheinlichkeit für Nachkommen) bei Sichelzellerkrankung wurden in der Bevölkerung folgende Werte ermittelt:

Homozygoter Wildtyp	AA = 0.80
Heterozygoter Anlageträger	AS = 1.00
Sichelzellerkrankheit	SS = 0.17

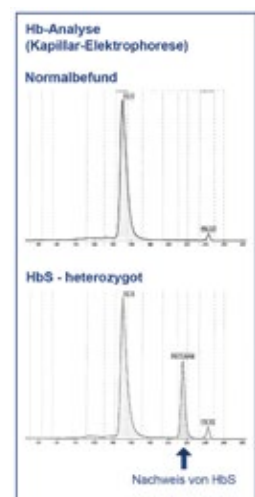
Solange der Selektionsdruck durch die Verbreitung von Malaria besteht, wird sich die Häufigkeit der HbS-Variante in der betroffenen Population zwischen der erhöhten Malaria-Resistenz der Heterozygoten (AS) und der gesteigerten Letalität der Homozygoten (SS) ausbalancieren.

INDIKATIONEN FÜR EINE HÄMOGLOBINANALYSE

Eine Hämoglobinanalyse zur Erfassung einer Hämoglobinopathie sollte bei folgenden Indikationen durchgeführt werden.

- Mikrozytäre hypochrome Anämien nach Ausschluss eines Eisenmangels
- Chronisch-hämolytische Anämien
- Gefäßverschlusskrisen ungeklärter Ätiologie bei Patienten aus HbS- und/oder HbC-Verbreitungsgebieten
- Medikamente-induzierte Anämien
- Hämatologisch bedingte Erythrozytosen und/oder Zyanosen
- Hydrops fetalis Syndrom ungeklärter Ätiologie
- Präventive Fragestellungen (Familienuntersuchung, Partnerdiagnostik für genetische Beratungen) und pränatale Diagnostik.

Als Initialdiagnostik ist in diesen Fällen eine Hämoglobinanalyse mittels Elektrophorese oder HPLC ausreichend. Eine genetische Analyse sollte nur in den Fällen angeschlossen werden, die mit der konventionellen Hb-Analytik nicht vollständig geklärt werden können, wie bspw. bei seltenen Strukturvarianten oder Kombinationsformen verschiedener Hämoglobinopathien.



Diagnostik und Verlaufskontrolle Monoklonaler Gammopathien

DR. MATTHIAS SCHOLZ

Die Monoklonalen Gammopathien sind definiert über die Bildung von meist funktionslosem monoklonalem Immunglobulin durch einen Plasmazellklon. Die asymptomatische, nicht behandlungsbedürftige Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) findet sich bei 3-5 % der über 50-Jährigen und lässt sich zuverlässig in der Serumproteinelektrophorese mit Bestätigung in der Immunfixation sowie beim Leichtketten-MGUS (20 % der Fälle) durch Bestimmung des Quotienten freier Leichtketten (FLC) im Serum erkennen. Dieses Stadium transformiert in ca. 30 % der Fälle über das Smoldering Multiple Myelom (SMM) zum behandlungsbedürftigen Multiplen Myelom (MM), einer Plasmazell-Leukämie (PL) oder zu anderen B-Zell-Neoplasien.

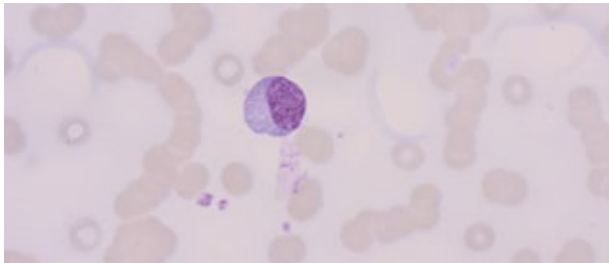


Abb. 1: Blutausstrich n. Pappenheim eines Patienten mit MM Typ IgA- λ mit Plasmazellen, Geldrollenbildung, blauem paraproteinreichen Hintergrund (Paraprotein: 6,0 g/dl)

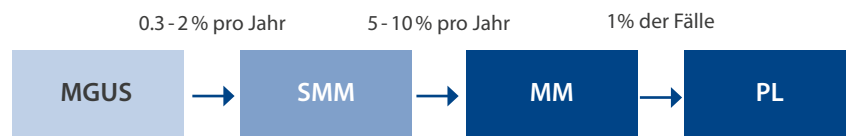
Das Progressionsrisiko einer MGUS steigt bei einem M-Gradient > 15 g/l sowie bei abnormem Anstieg des FLC- κ/λ -Quotienten und hängt ab vom Typ des Monoklonalen Immunglobulins (IgM- $>$ non IgM- $>$ Leichtketten-MGUS). Eine Verlaufskontrolle sollte 6 Monate nach Erstdiagnose und danach einmal jährlich oder bei klinischer Symptomatik erfolgen.

Mit einer Inzidenz von 6-7/100.000 ist das MM die dritthäufigste maligne hämatologische Erkrankung in Deutschland. Neue Therapieansätze wie Hochdosis-Chemotherapie, autologe Stammzelltransplantation und spezifisch wirksame Immuntherapeutika ermöglichen eine Verlängerung der rezidivfreien Zeit bei verminderter Komplikationsrate. Die Diagnose eines MM wurde bislang erst bei Vorliegen mindestens eines der CRAB-Kriterien gestellt, die laborchemische und radiologische Marker einer bereits eingetretenen Organschädigung beinhalten: **C**: hypercalcaemia (Ca^{2+}), **R**: renal insufficiency (Kreatinin, Harnstoff, GFR), **A**: anaemia (Blutbild), **B**: bone lesions (CT/MRT). Um Hochrisiko-Patienten mit einem SMM bereits vor Organschädigung zu erkennen und zu therapieren, hat die *International Myeloma Working Group* (IMWG) die CRAB-Kriterien um diagnostisch modernere, voneinander unabhängige Frühindikatoren (Malignitäts-Biomarker, sog. SLiM-Kriterien) erweitert:

- **S**: Sixty percent (klonale Plasmazellen im KM ≥ 60 %)
- **Li**: Light chain (FLC-Quotient ≥ 100 bei FLC-Konzentration > 100 mg/l)
- **M**: ≥ 1 fokale Läsionen > 1 cm (MRT).

Der M-Gradient wurde nicht einbezogen, um das Nichtsezernierende MM (ca. 2 % der MM), das aber einen abnormen FLC-Quotient aufweist, in die Diagnose einzuschließen.

Lit.: 1. Rajkumar SV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014 Nov; 15(12):e538-48,
2. onkopedia.com: Leitlinien Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und Multiples Myelom

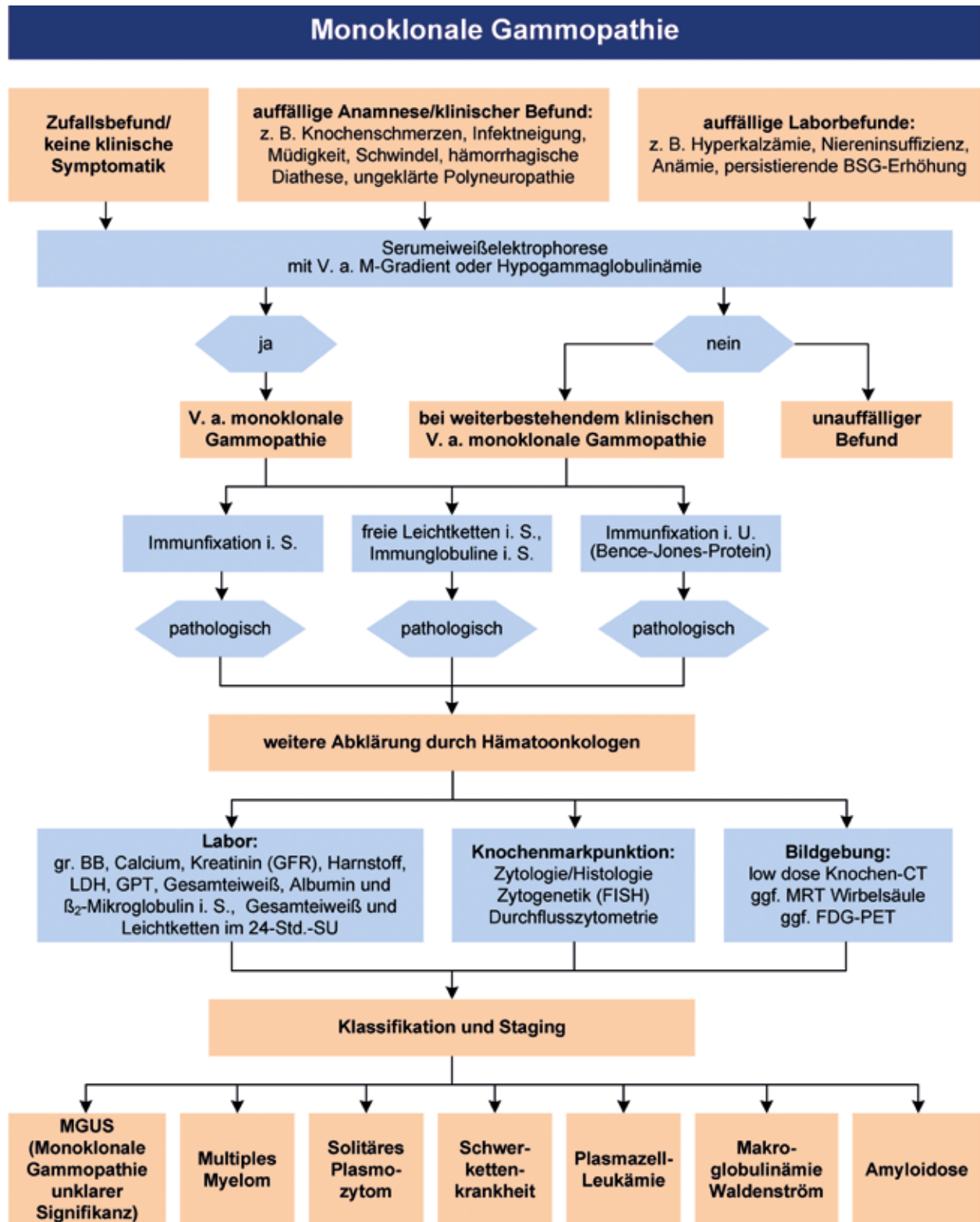


	0.3 - 2% pro Jahr	5 - 10% pro Jahr	1% der Fälle	
abnormer FLC-Quotient (κ/λ) im Serum	$\geq 1/8$ oder ≤ 8	$< 1/8$ oder > 8	> 100 wenn monoklonale FLC ≥ 100 mg/l	nachweisbar
Monoklonales Immunglobulin (Paraprotein) im Serum	< 30 g/l	≥ 30 g/l	nachweisbar	nachweisbar
Leichtketten im 24-Std. Sammelurin (nur bei Leichtketten-MGUS)	< 500 mg/Tag	≥ 500 mg/Tag	nachweisbar	nachweisbar
SLiM-CRAB-Kriterien	nein	nein	vorhanden	vorhanden
klonale Plasmazellen im Knochenmark	< 10 %	10 – 60 %	≥ 10 %	≥ 20 %
klonale Plasmazellen im peripheren Blut	nein	(+)	+	> 2000 / μ l > 20 % der WBC

Tab 1: Laborwerte für Diagnose und Verlaufskontrolle

Diagnostischer Pfad – Monoklonale Gammopathie

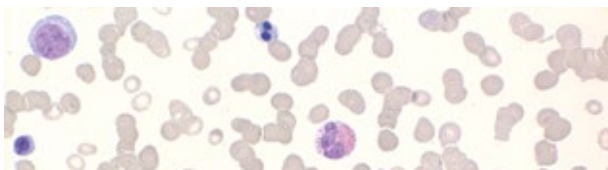
DR. MED. ANTJE HOHMANN DA SILVA



MDS – das Chamäleon der hämatopoetischen Neoplasien

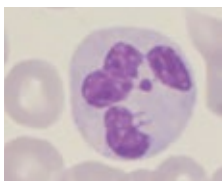
ANDREAS BONKOWSKY

Die Myelodysplastischen Syndrome (MDS) bezeichnen klonale Erkrankungen der Blutbildung mit progredienter Knochenmarksinsuffizienz. Leitsymptom stellt eine unterschiedlich ausgeprägte Zytopenie im peripheren Blutbild in Kombination mit Dysplasie-Zeichen dar. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 78 Jahren, es sind etwas mehr Männer betroffen. Mit jährlich fast 4000 Neuerkrankungen (Deutschland) stellen die myelodysplastischen Syndrome eine der häufigsten hämatopoetischen Neoplasien dar.

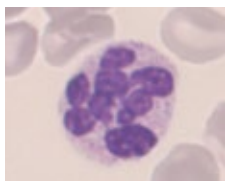


mikroskopisches Bild mit Erythrozytenanisozytose, Polychromasie, Erythroblasten, dysmorphen Monozyten

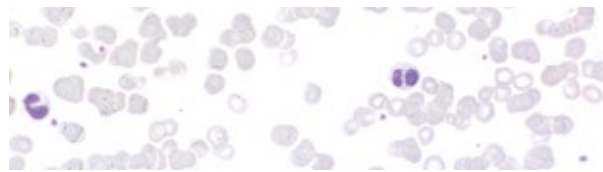
In der Pathogenese der Erkrankung spielen vor allem (epi-)genetische Faktoren wie chromosomale Schäden eine Rolle. Risikofaktoren für die Entwicklung eines MDS sind neben Exposition gegenüber Benzol vor allem Z. n. Strahlen- und/oder Chemotherapie. Aufgrund einer Verdrängung der normalen Blutbildung durch eine entartete Stammzelle kommt es zur insuffizienten Hämatopoese mit Zytopenien und Dysplasien einer oder mehrerer Zellreihen. Typische Dysplasiezeichen sind u.a. Erythrozyten- und Thrombozyten-Anisozytose, Ring sideroblasten sowie Pseudo-Pelger-Formen und Dysplasien der Granulozyten (Hypo- oder Hypergranulation, Hypo- oder Hypersegmentierung). Somit ist das periphere (mikroskopische) Blutbild durchaus wegweisend für die Diagnose. Im Unterschied zur CLL ist zur definitiven Diagnosestellung und Klassifikation jedoch eine Knochenmarksdagnostik obligat.



MDS – hypogranulierter Granulozyt



MDS – hypersegmentierter Granulozyt



MDS – mikroskopisches Bild mit Pseudo-Pelger-Formen

Die Indikation zur Therapie ergibt sich aus dem individuellen Risiko und dem Allgemeinzustand des Patienten. Neben Blasten-Anteil und Anzahl der betroffenen Zellreihen fließt auch die Zytogenetik (Karyotyp) in den Score zur Risikostratifizierung (IPPS) mit ein. Das Spektrum reicht dabei von Beobachtung über eine supportive Therapie (EK-Transfusionen, EPO, Eisen-Chelatoren, Lenalidomid) bis hin zur allogenen Stammzell-Transplantation. Bei asymptomatischen Zytopenien ohne Hochrisiko-Zytogenetik kann eine watch and wait-Strategie verfolgt werden. Der häufigste Grund für die Einleitung einer Therapie ist eine symptomatische Anämie. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit variiert zwischen 3-5 Jahren bei niedrigem/mittlerem Risiko bzw. 1-2 Jahren bei hohem Risiko. Die Entwicklung einer sekundären AML auf dem Boden eines MDS stellt eine seltene, aber gefürchtete Komplikation der Erkrankung dar.

Grosses Blutbild			
Leukozyten	Doppelbestimmung 0,9 Tsd/pl	4,0 - 10,0	■
-----Telefonwert-----			
Erythrozyten	3,21 Mio/pl	4,2 - 5,8	■
Hämoglobin	9,0 g/dl	13,5 - 17,5	■
Hämatokrit	27 %	39 - 50	■
MCV (mittl. Ery.Volumen)	85 fl	78 - 98	■
RDW (Ery-Verteilungsbr.)	14,6 %	bis 15	■
MCH (MCHC)	28 pg	28 - 32	■
MCHC (mittlere Hb-Konz.)	33 g/dl	30 - 36	■
Thrombozyten	67 Tsd/pl	150 - 400	■
Differentialblutbild			
Neutrophile	1,0 %	bis 3	■
Stäbtkernige	11,0 %	49 - 75	■
Segmentkernige	28,0 %	bis 7	■
Eosinophile	5,0 %	bis 1	■
Basophile	3,0 %	bis 1	■
Monozyten	11,0 %	bis 13	■
Lymphozyten	61,0 %	15 - 45	■
Blasten	1,0 %		■
Myelozyten	1,0 %		■
Metamyelozyten	2,0 %		■
Neutrophile absolut	0,14 Tsd/pl	1,0 - 6,1	■
Neutrophile abs. intern	0,14 Tsd/pl	1,0 - 6,1	■
Eosinophile absolut	0,05 Tsd/pl	bis 0,5	■
Basophile absolut	0,03 Tsd/pl	bis 0,08	■
Monozyten absolut	0,10 Tsd/pl	bis 1,0	■
Lymphozyten absolut	0,51 Tsd/pl	0,9 - 3,4	■
Nachdiff. mikroskopisch			■

MDS – Beispielbefund

Impressum

Newsletter der Sonic Healthcare Germany

Herausgeber

Sonic Healthcare Germany GmbH & Co. KG
Geschäftsführer: Evangelos Kotsopoulos (V.i.S.d.P.)
Mecklenburgische Straße 28, 14197 Berlin
www.sonichealthcare.de



Ein Service Ihres Laborpartners Bioscientia

Bioscientia – Institut für Med. Diagnostik GmbH
Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim
Telefon: 06132 7810
www.bioscientia.de

