

# Reaktive Veränderungen und Anomalien

---

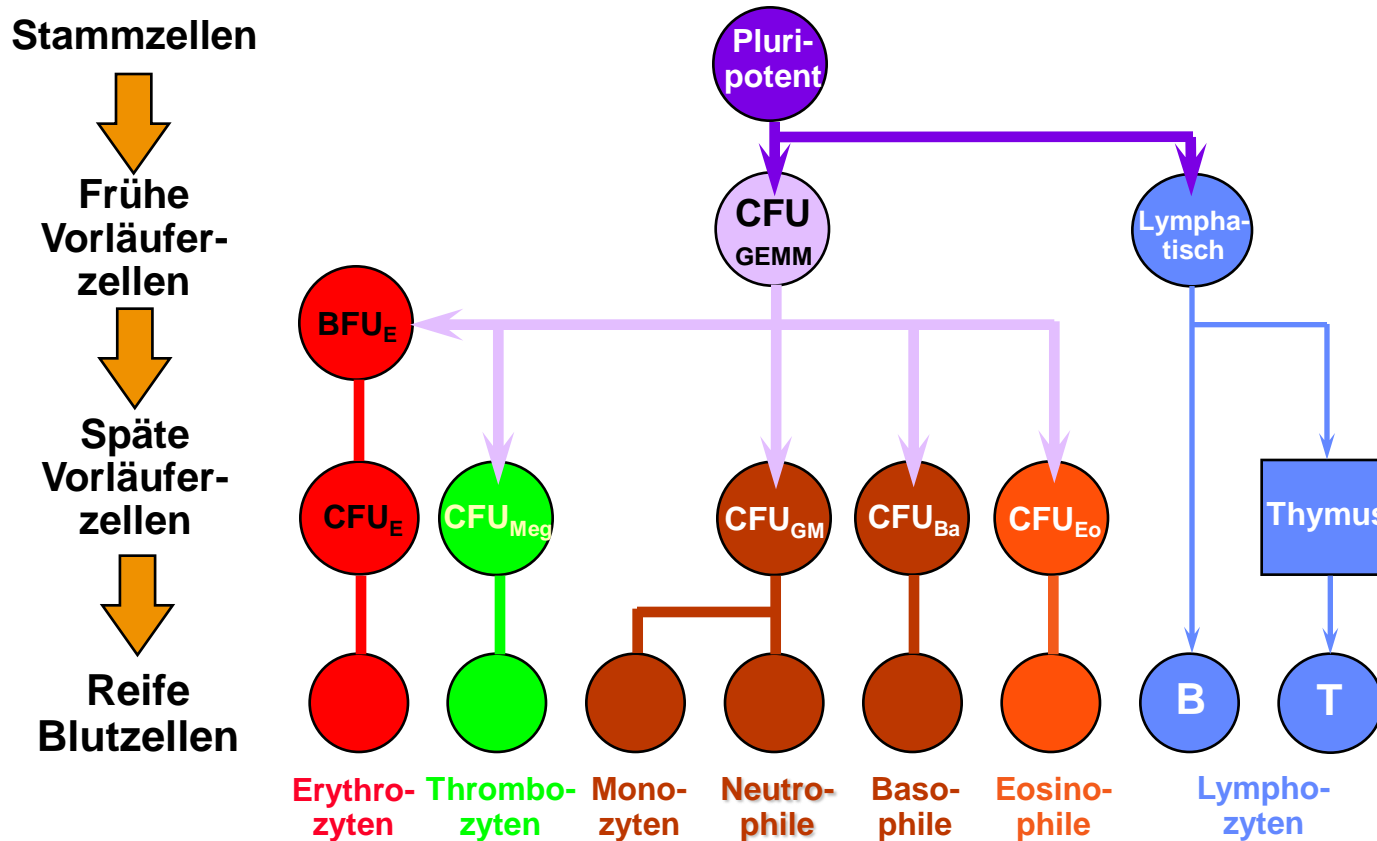
Weiterbildung Labmed  
29.11.2007

**Dr. Luzius Schmid**  
Leitender Arzt für Hämatologie, IKCH  
[luzius.schmid@ikch.ch](mailto:luzius.schmid@ikch.ch)

---

# Allgemeines

# Hämopoietische Stamm- und Vorläuferzellen



# Granulopoiese

## Zelltypen

| Bezeichnung                       | Bedeutung                                    | Eigenschaften               | Nachweis           |
|-----------------------------------|--|-----------------------------|--------------------|
| <b>CFU<sub>GM</sub></b>           | Colony Forming Unit – Granulocyte/Macrophage | <b>Späte Vorläuferzelle</b> | <b>Zellkultur</b>  |
| <b>CFU<sub>Ba</sub></b>           | Colony Forming Unit - Basophil               | <b>Späte Vorläuferzelle</b> | <b>Zellkultur</b>  |
| <b>CFU<sub>Eo</sub></b>           | Colony Forming Unit - Eosinophil             | <b>Späte Vorläuferzelle</b> | <b>Zellkultur</b>  |
| <b>Myeloischer Blast</b>          |  | <b>Verstärkerzelle</b>      | <b>Morphologie</b> |
| <b>Promyelozyt</b>                |  | <b>Verstärkerzelle</b>      | <b>Morphologie</b> |
| <b>Myelozyt</b>                   |  | <b>Verstärkerzelle</b>      | <b>Morphologie</b> |
| <b>Metamyelozyt</b>               |  | <b>Verstärkerzelle</b>      | <b>Morphologie</b> |
| <b>Stabkerniger Granulozyt</b>    |  | <b>Ausreifung</b>           | <b>Morphologie</b> |
| <b>Segmentkerniger Granulozyt</b> |  | <b>Endzelle</b>             | <b>Morphologie</b> |

# Granulopoiese

## Regulation

---

### GM-CSF

- Granulozyten-Monozyten-Kolonien-Stimulierender Faktor
- Stimulation der Vorläuferzellen der Granulopoiese (v.a. CFU-GM)
- Gentechnologisch herstellbar

### G-CSF

- Granulozyten-Kolonien-Stimulierender Faktor
- Stimulation der Vorläufer- und Verstärkerzellen
- Gentechnologisch herstellbar
- Als Medikament nach zytostatischer Behandlung und zur Stimulation von Stammzellen einsetzbar

# Granulopoiesis

## Morphologisch erkennbare Zellen

- Myeloblast
- Promyelozyt
- Myelozyten
- Metamyelozyten
- Stabkernige
- Segmentkernige



- Basophile
  - Neutrophile
  - Eosinophile

# Granulopoiese

## Konzentration der Granulozyten

---

### Definition

Prozent (Myelozyten + Metamyelozyten + Stabkernige + Segmentkernige) : 100 x Leukozytenzahl

Beispiel:

$$Lc = 5.0 \times 10^9/l$$

Stabkernige 12 % Seg.kernige 48 % Lymphozyten 34 %  
Monozyten 6 %

$$\text{Abs. Granulozytenzahl} = (12 + 48) : 100 \times 5.0 \times 10^9/l = 3.0 \times 10^9/l$$

### Grenzwerte

|                       |                       |                           |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------|
| Abs. Granulozytenzahl | < $1.5 \times 10^9/l$ | Granulozytopenie          |
|                       | < $0.5 \times 10^9/l$ | Agranulozytose            |
|                       | < $0.1 \times 10^9/l$ | Schwere<br>Agranulozytose |

---

# Anomalien

# Granulopoiese

## May-Hegglin-Zytoplasma-Anomalie (1)

---

### Ursache

- **Vererbt, Modus unbekannt, wahrscheinlich dominant**

### Blutbild

- **Neutrophile Granulozyten: Blaue schlierenförmige Einschlüsse**
- **Thrombozyten: Häufig Thrombozytopenie, Anisozytose, ev. Riesenformen**

# Granulopoiese

## May-Hegglin-Zytoplasma-Anomalie (2)

---

### Klinische Bedeutung

- **Je nach Schweregrad der Thrombozytopenie vermehrte Blutungsneigung**
- **Keine abnorme Häufung von Infektionen**
- **Lebenserwartung normal**

# Granulopoiese

## Pelger-Huet-Kernanomalie (1)

---

### Ursache und Häufigkeit

- **Autosomal dominant vererbt**
- **Nicht zu verwechseln mit ‚Pseudo-Pelger‘**
- **Inzidenz: Sehr selten: 1 Fall pro 100‘000 Einwohner pro Jahr**

# Granulopoiese

## Pelger-Huet-Kernanomalie (2)

---

### Blutbild

- **Alle Leukozyten betroffen:**
  - Neutrophile: Kerne unsegmentiert oder mit nur 2 Segmenten, grobe Chromatinstruktur: ‚Zwicker-‘, ‚Brillen-‘ oder ‚Hantelformen‘
  - Eosinophile: analoge Veränderungen
  - Basophile: Veränderungen wegen Granula schlecht sichtbar
  - Monozyten und Lymphozyten: weniger charakteristisch
- **Bei Vollträgern alle Zellen betroffen, bei Teilträgern 20 bis 80 % pathologische Formen**

## Granulopoiese

# Pelger-Huet-Kernanomalie (3)

---

- **Klinische Bedeutung**
- **Gute Prognose**
- **Normale Lebenserwartung**
- **Kein sicherer Krankheitswert**
- **Kombination mit Blutkrankheiten (z. B. Leukämien) umstritten**

---

# Reaktive Veränderungen

# Reaktive Veränderungen

## Granulozytose

---

- **Synonym: Neutrophilie**
- **Deutliche Vermehrung der absoluten Granulozytenzahl auf  $> 7.5 \times 10^9/l$**
- **Vorkommen:**
  - **Physiologisch: Psychischer und/oder physischer Stress**
  - **Infektionen: v.a. bei Bakterien Ausnahmen: Salmonellen, Brucellen**
  - **Nichtinfektiöse Entzündungen**
  - **Erholungsphase nach zytostatischer Behandlung**
  - **Myeloproliferative Erkrankungen z.B. CML (siehe dort)**
  - **Andere Erkrankungen (Medikamentös-toxisch, metabolische Störungen, akuter Blutverlust, akute Hämolyse)**

# Reaktive Veränderungen

# **Granulozytopenie**

---

- **Synonym: Neutropenie**
- **Deutliche Verminderung der absoluten Granulozytenzahl**
- **Vorkommen:**
  - **Agranulozytose: fast immer durch Medikamente ausgelöst**
  - **Knochenmarksinsuffizienz (meistens im Rahmen einer Panzytopenie): Zytostatika, Radioaktive Strahlung, Gifte**
  - **Infektionen: Viren, Parasiten, Protozoen (Malaria)**
  - **Autoimmunerkrankungen: Lupus erythematodes disseminatus**
  - **Hypersplenismus**
  - **Hämodialyse**

# Reaktive Veränderungen

# Eosinophilie

---

## Definition

Vermehrung der Zahl an zirkulierenden eosinophilen Granulozyten und eventuell ihrer Vorstufen auf  $> 0.4 \times 10^9/l$

## Vorkommen

- Allergische Reaktionen: Heuschnupfen, Ekzeme, Asthma bronchiale
- Parasiten: meistens nur im Gewebestadium
- Tiergifte: Spinnen, Insekten, Fische
- Medikamente und Chemikalien: Sulfonamide, Jod
- Autoimmunerkrankungen: Periarteriitis nodosa, Colitis ulcerosa
- Maligne Erkrankungen: Hodgkin-Lymphome, chronische myeloische Leukämie
- Hypereosinophilie-Syndrom
- Andere Krankheiten

# Reaktive Veränderungen

# **Basophilie**

---

## **Definition**

**Vermehrung der Zahl an zirkulierenden basophilen Granulozyten und eventuell ihrer Vorstufen auf  $> 0.1 \times 10^9/l$**

## **Vorkommen**

- **Myeloproliferative Erkrankungen: chronische myeloische Leukämie, essentielle Thrombozythaemie, Polycythaemia vera, Osteomyelofibrose**
- **Mastozytose**
- **Basophilenleukämie (?)**
- **Sehr selten bei anderen bösartigen Krankheiten, Entzündungen, Infektionen, chronischen Allergien und endokrinen Störungen**

# Reaktive Veränderungen

# **Monozytose**

---

## **Definition**

**Vermehrung der Zahl an zirkulierenden Monozyten und eventuell ihrer Vorstufen auf  $> 0.6 \times 10^9/l$**

## **Vorkommen**

- **Bösartige Knochenmarkserkrankungen: Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML), Monoblastenleukämie (besondere Form der akuten myeloischen Leukämie)**
- **Infektionen, v.a. bei chronischem Verlauf: Tuberkulose, Endo- karditis**
- **Entzündungen: Lupus erythematodes disseminatus**
- **Erholungsphase nach intensiver zytostatischer Behandlung**
- **Andere**

# Reaktive Veränderungen

## **Toxisches Blutbild (1)**

---

### **Quantitative Veränderungen**

- **Granulozytose**
- **Eventuell Thrombozytopenie, Anämie**

### **Qualitative Veränderungen**

- **Massive Linksverschiebung**
- **Toxische Granulation: grob, violett**
- **Zytoplasmavakuolen**
- **Kernpyknose**
- **Doehle'sche Einschlüsse**

# Reaktive Veränderungen

## **Toxisches Blutbild (2)**

---

### **Vorkommen**

- **Schwere Infektionen, vorwiegend bakteriell (z. B. Sepsis)**
- **Erholungsphase nach intensiven zytostatischen Chemotherapien**
- **Behandlung mit Wachstumsfaktoren der Granulopoiese (G-CSF)**

# Reaktive Veränderungen

## Leukämoide Reaktion (1)

---

### Quantitative Veränderungen

- Massive Granulozytose bis  $70 \times 10^9/l$

### Qualitative Veränderungen

- Massive Linksverschiebung meistens bis zu den Blasten
- Manchmal auch toxische Granulation

# Reaktive Veränderungen

## Leukämoide Reaktion (2)

---

### Vorkommen

- **Immer Reaktion auf eine auslösende Ursache, zum Beispiel:**
  - Schwere Infektion
  - Hämolytische Krise
  - Schwere Blutung
  - Agranulozytose
- **Behandlung mit granulozytären Wachstumsfaktoren (G-CSF)**

---

# Medikamenteninduzierte Agranulozytose

# Medikamenteninduzierte Agranulozytose

## Definition

---

- **Neutropenie  $< 0.5 \times 10^9/l$**
- **Nicht vorhersehbar**
- **Keine wesentliche Anämie und/oder Thrombozytopenie**
- **Nach Absetzen des auslösenden Medikamentes vollständige Rückbildung**

# Medikamenteninduzierte Agranulozytose

## Häufige Ursachen

---

- **Schmerzmittel:**
  - Novaminsulfon und ähnliche Medikamente
- **Neuroleptika:**
  - Chlorpromazin und ähnliche
- **Thyreostatika:**
  - Carbimazol und ähnliche
- **Antibiotika:**
  - Penicillin
  - Andere  $\beta$ -Laktam-Antibiotika
- **Andere**

# Medikamenteninduzierte Agranulozytose

## Blutbild

---

### Anfangsphase

- Leuko- und Granulozytopenie
- In schweren Fällen auch Lympho- und Monozytopenie
- Keine Anämie
- Keine Thrombozytopenie

### Erholungsphase

- Zunehmende Leuko- und Granulozytose
- Linksverschiebung (leukämoide Reaktion)
- Toxische Veränderungen
- Unter Umständen Thrombozytose

# Medikamenteninduzierte Agranulozytose

## Behandlung

---

- **Absetzen der verdächtigten Medikamente**
- **Vermeidung einer Reexposition**
- **Ev. Verabreichung von G - CSF bis zur Erholung**
- **Bei Zeichen von Infektion: Aggressive Behandlung mit Breitbandantibiotika**

# Medikamenteninduzierte Agranulozytose

## Prognose

---

- **Früher Mortalität bis zu 30 %**
- **Auch heute noch lebensbedrohliche Situation**
- **Wichtig: Durch rechtzeitiges Erkennen und rasches Handeln kann der Verlauf verbessert werden**
- **Das Labor ist der Schlüssel zur Diagnose!**