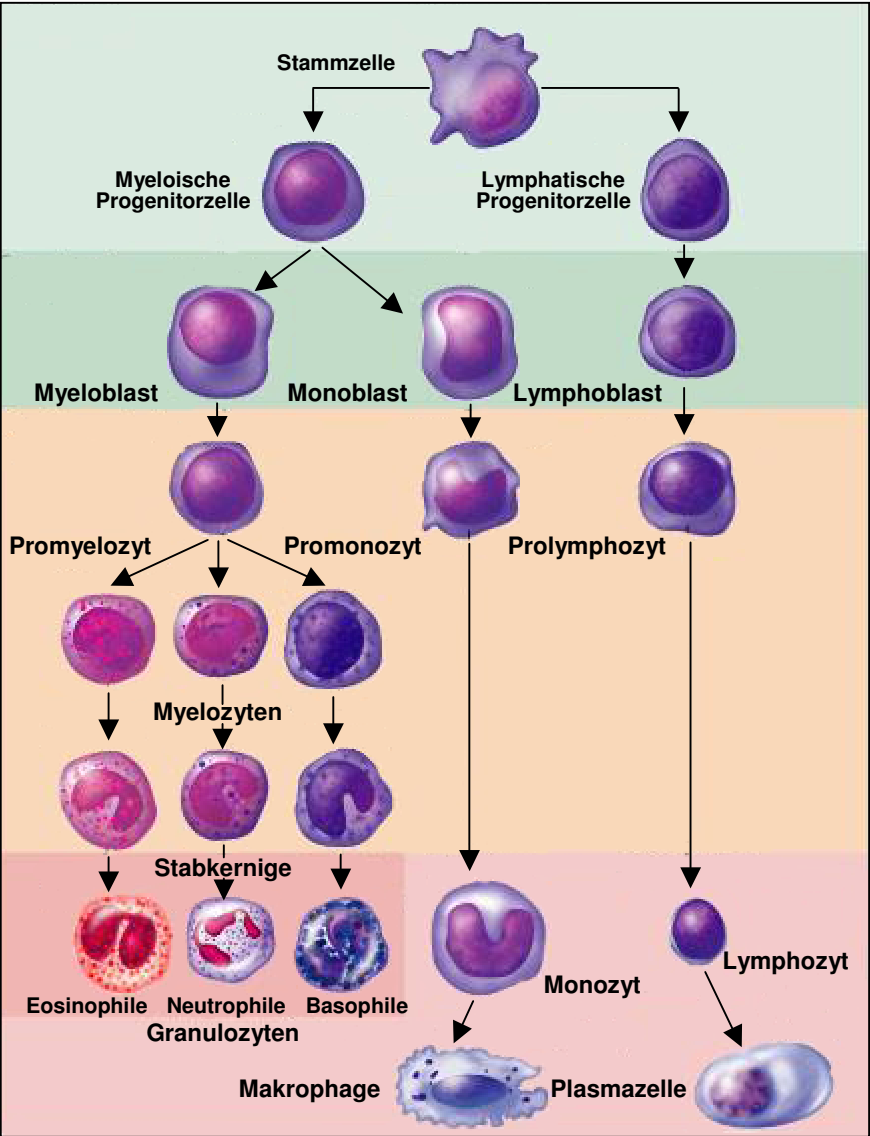
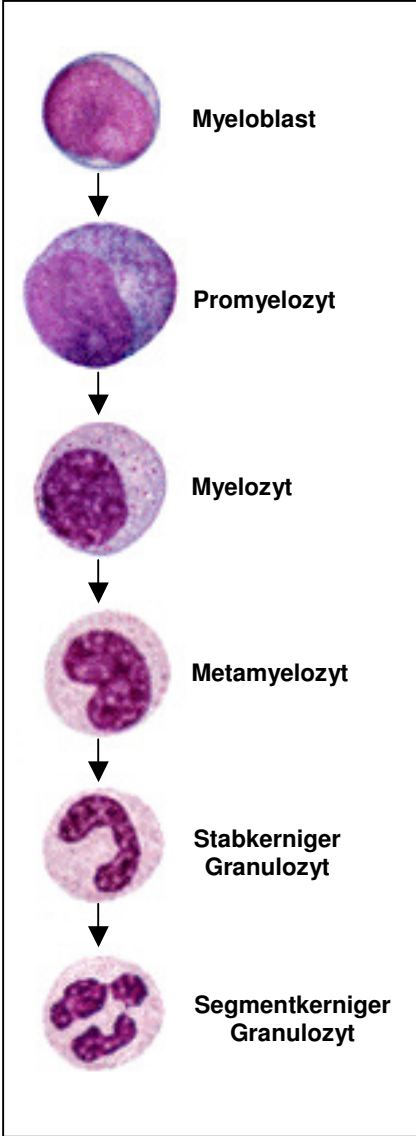




Die Leukopoese und ihre Störungen

PD Dr. Andreas R. Klatt

Leukopoese



Themen

- 1. Hämatologische Methoden**
- 2. Blutbildveränderungen**
- 3. Pathologische Blutbildveränderungen (Leukämien)**

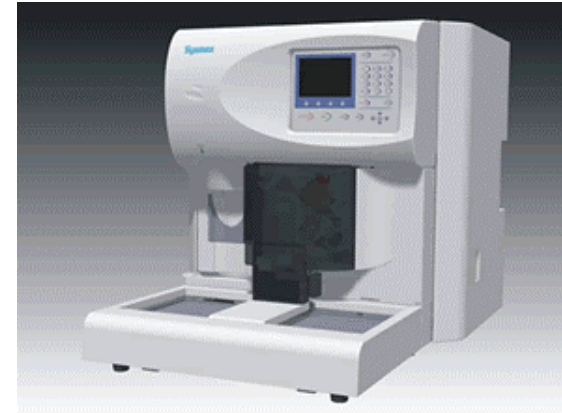
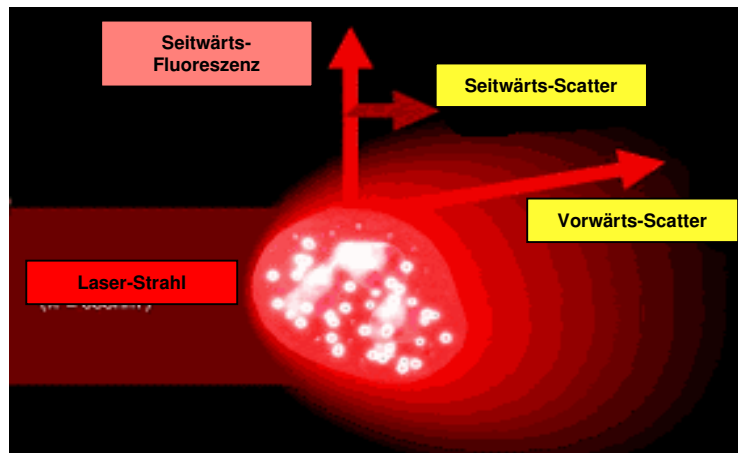
Hämatologische Diagnostik

1. Maschinelles Differentialblutbild
2. Mikroskop. Differentialblutbild
3. Immunphänotypisierung
4. Molekularbiologische Methoden: PCR und Chromosomenanalyse (Karyogramm, FISH)

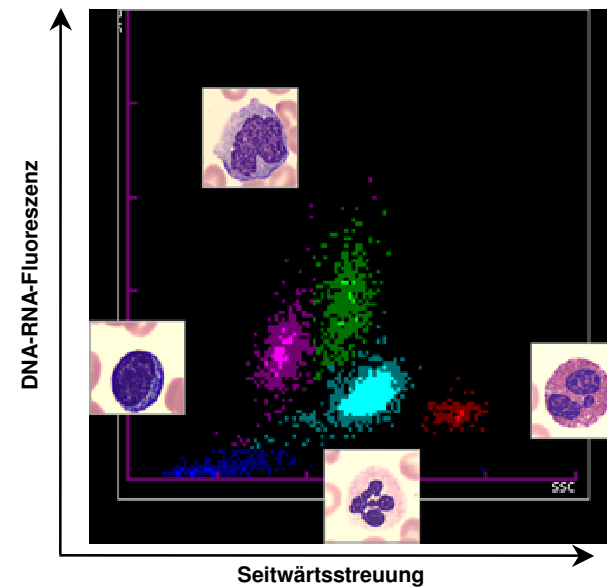
Maschinelles Differentialblutbild

Durchflusszytometrische
Zellzählung und -differenzierung mit
folgenden Methoden:

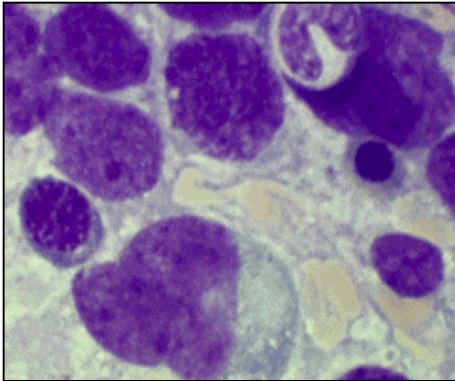
- Lichtstreuung (FSC, SSC)
- Fluoreszenzfarbstoffbindung



Sysmex XE-5000



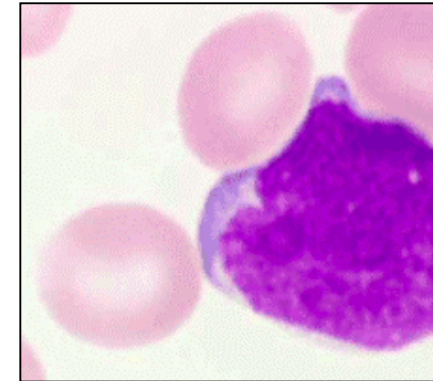
Mikroskopisches Differentialblutbild



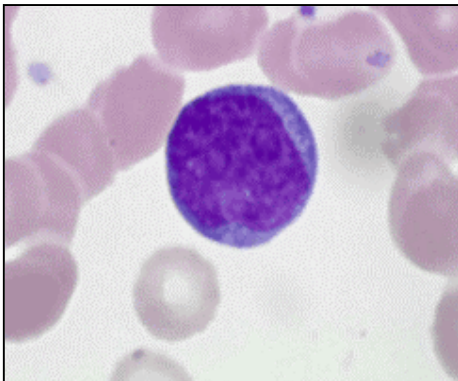
Zellgröße



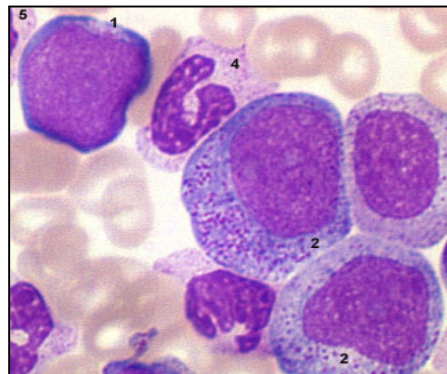
Kernform



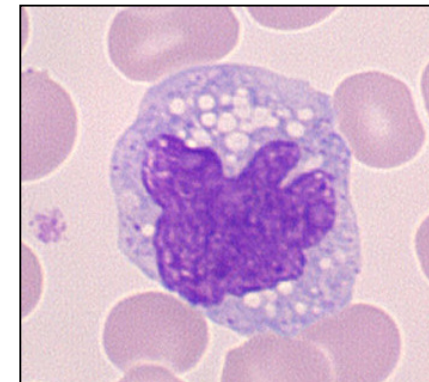
Chromatinstruktur



Kern-Plasma-Relation




Zytoplasmafarbe



Vakuolen,
Granulation

Referenzbereich Differentialblutbild



**UNIKLINIK
KÖLN**

Institut für
Klinische Chemie
- Zentrallabor -

Universität Köln Universitätsklinikum Kliniken Institute Kontakt Impressum

Zentrallabor
Diagnostik
Lehre
Forschung

Institut für Klinische Chemie
Universitätsklinikum
Köln (A&R)
Kerpener Straße 62
50924 Köln
Tel. 0221-478-5290
Fax: 0221-478-5273

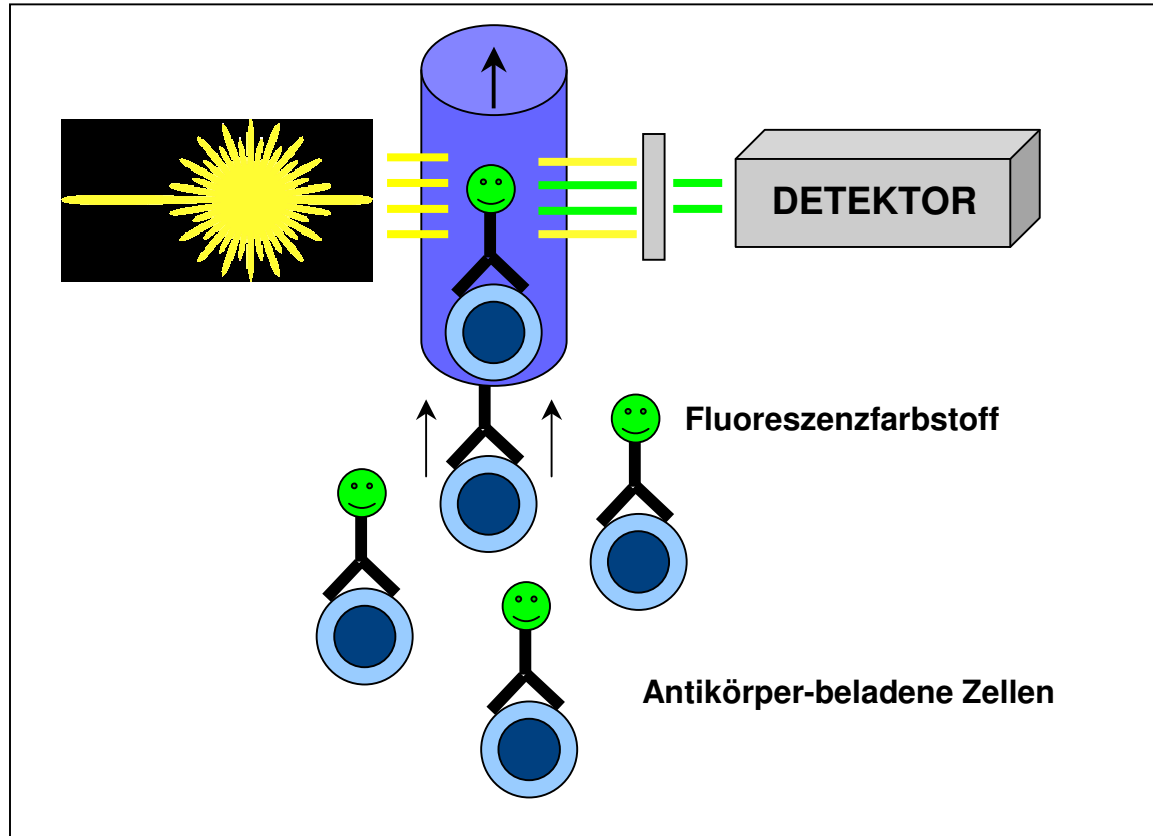
Direktor:
Prof. Dr. med. K. Wielckens

A	B	C
D	E	F
G	H	I
J	K	L
M	N	O
P	Q	R
S	T	U
V	W	X
Y	Z	
zurück		

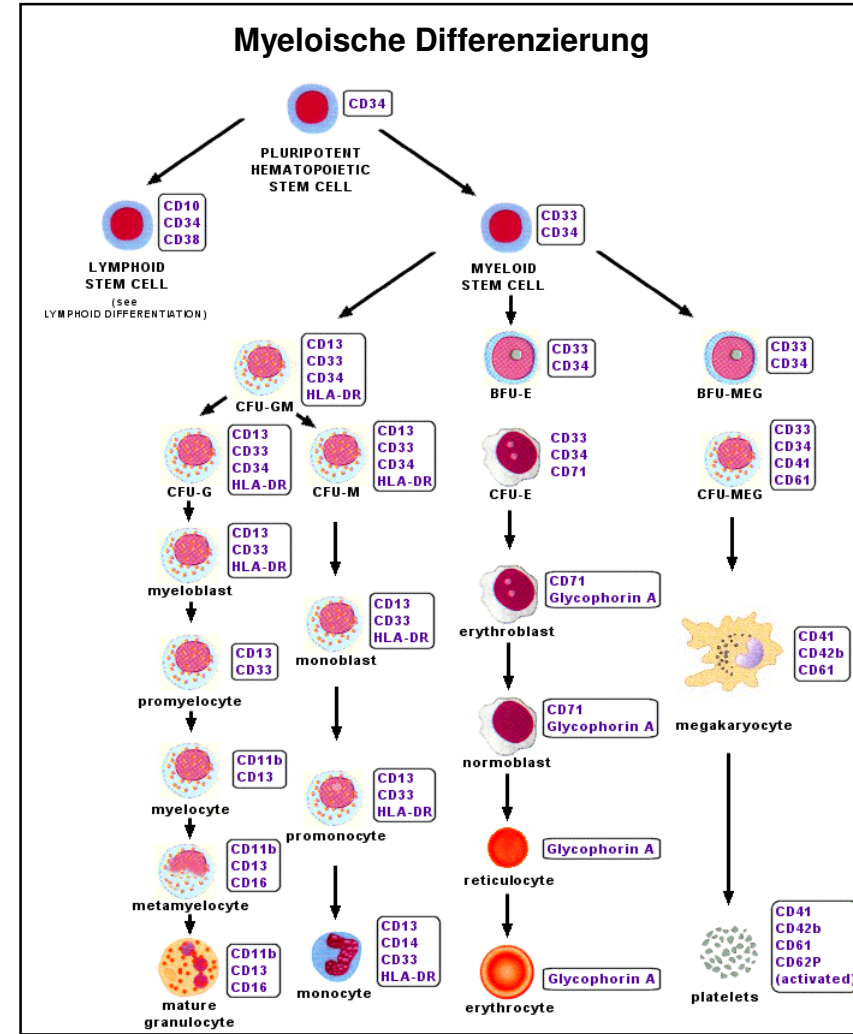
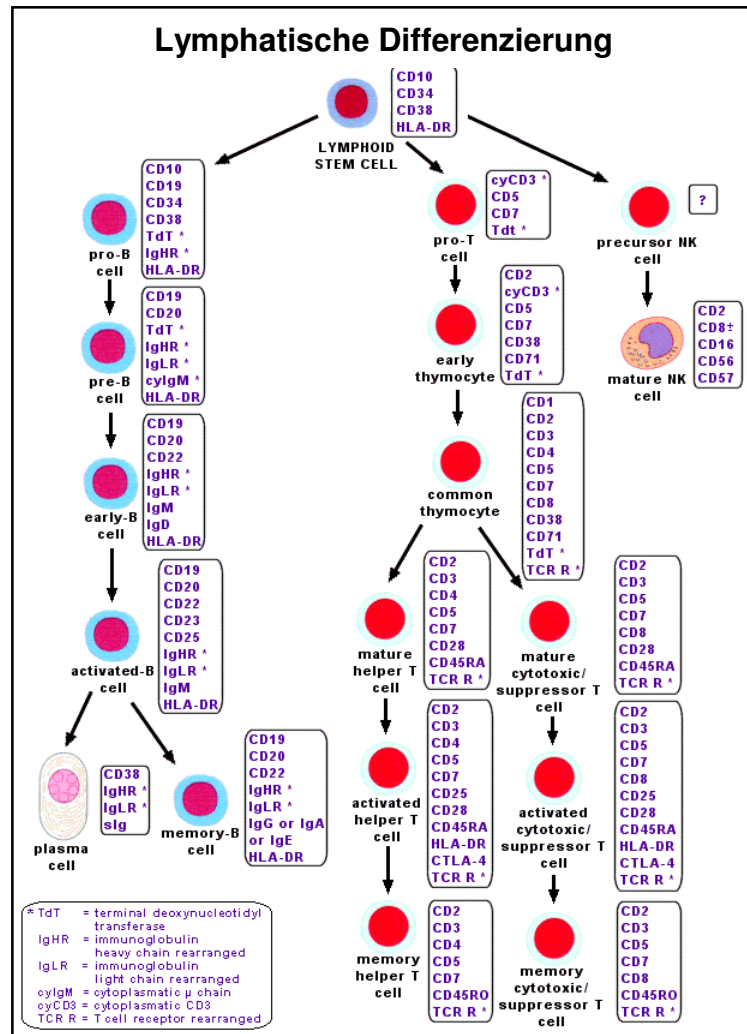
<ul style="list-style-type: none"> • Neutrophile → <i>Weitere Informationen</i> • Neutrophile (absolut) → <i>Weitere Informationen</i> • Unreife Granulozyten * • Unreife Granulozyten (absolut) • Lymphozyten → <i>Weitere Informationen</i> • Monozyten → <i>Weitere Informationen</i> • Eosinophile Granulozyten → <i>Weitere Informationen</i> • Basophile Granulozyten → <i>Weitere Informationen</i> • Erythroblasten (= Normoblasten) 	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr><td>Erwachsene</td><td style="text-align: right;">53 - 75 %</td></tr> <tr><td>Säuglinge</td><td style="text-align: right;">17 - 68 %</td></tr> <tr><td>Kinder</td><td style="text-align: right;">28 - 66 %</td></tr> <tr><td colspan="2"> </td></tr> <tr><td>Erwachsene</td><td style="text-align: right;">2,0 - 7,5 x 10⁹/l</td></tr> <tr><td>Säuglinge</td><td style="text-align: right;">1,0 - 10,5 x 10⁹/l</td></tr> <tr><td>Kinder</td><td style="text-align: right;">1,5 - 9,9 x 10⁹/l</td></tr> <tr><td colspan="2"> </td></tr> <tr><td>Erwachsene/Kinder</td><td style="text-align: right;">< 1 %</td></tr> <tr><td colspan="2"> </td></tr> <tr><td>Erwachsene/Kinder</td><td style="text-align: right;">< 1 %</td></tr> <tr><td colspan="2"> </td></tr> <tr><td>Erwachsene</td><td style="text-align: right;">25 - 40 %</td></tr> <tr><td>Säuglinge</td><td style="text-align: right;">20 - 70 %</td></tr> <tr><td>Kinder</td><td style="text-align: right;">20 - 50 %</td></tr> <tr><td colspan="2"> </td></tr> <tr><td>Erwachsene/Kinder</td><td style="text-align: right;">2 - 14 %</td></tr> <tr><td colspan="2"> </td></tr> <tr><td>Erwachsene</td><td style="text-align: right;">2 - 4 %</td></tr> <tr><td>Kinder</td><td style="text-align: right;">1 - 5 %</td></tr> <tr><td colspan="2"> </td></tr> <tr><td>Erwachsene/Kinder</td><td style="text-align: right;">0 - 2 %</td></tr> <tr><td colspan="2"> </td></tr> <tr><td>Erwachsene</td><td style="text-align: right;">0 / 100 Leukoz.</td></tr> <tr><td>Kinder 0 - 1 Tag</td><td style="text-align: right;">0,2 - 4,8 / 100 Leukoz.</td></tr> <tr><td>Kinder 1 - 2 Tage</td><td style="text-align: right;">0 - 1,2 / 100 Leukoz.</td></tr> <tr><td>Kinder 2 - 3 Tage</td><td style="text-align: right;">0 - 0,8 / 100 Leukoz.</td></tr> <tr><td>Kinder 3 - 5 Tage</td><td style="text-align: right;">0 - 0,2 / 100 Leukoz.</td></tr> <tr><td>Kinder > 5 Tage</td><td style="text-align: right;">0 / 100 Leukoz.</td></tr> </tbody> </table>	Erwachsene	53 - 75 %	Säuglinge	17 - 68 %	Kinder	28 - 66 %			Erwachsene	2,0 - 7,5 x 10 ⁹ /l	Säuglinge	1,0 - 10,5 x 10 ⁹ /l	Kinder	1,5 - 9,9 x 10 ⁹ /l			Erwachsene/Kinder	< 1 %			Erwachsene/Kinder	< 1 %			Erwachsene	25 - 40 %	Säuglinge	20 - 70 %	Kinder	20 - 50 %			Erwachsene/Kinder	2 - 14 %			Erwachsene	2 - 4 %	Kinder	1 - 5 %			Erwachsene/Kinder	0 - 2 %			Erwachsene	0 / 100 Leukoz.	Kinder 0 - 1 Tag	0,2 - 4,8 / 100 Leukoz.	Kinder 1 - 2 Tage	0 - 1,2 / 100 Leukoz.	Kinder 2 - 3 Tage	0 - 0,8 / 100 Leukoz.	Kinder 3 - 5 Tage	0 - 0,2 / 100 Leukoz.	Kinder > 5 Tage	0 / 100 Leukoz.
Erwachsene	53 - 75 %																																																										
Säuglinge	17 - 68 %																																																										
Kinder	28 - 66 %																																																										
Erwachsene	2,0 - 7,5 x 10 ⁹ /l																																																										
Säuglinge	1,0 - 10,5 x 10 ⁹ /l																																																										
Kinder	1,5 - 9,9 x 10 ⁹ /l																																																										
Erwachsene/Kinder	< 1 %																																																										
Erwachsene/Kinder	< 1 %																																																										
Erwachsene	25 - 40 %																																																										
Säuglinge	20 - 70 %																																																										
Kinder	20 - 50 %																																																										
Erwachsene/Kinder	2 - 14 %																																																										
Erwachsene	2 - 4 %																																																										
Kinder	1 - 5 %																																																										
Erwachsene/Kinder	0 - 2 %																																																										
Erwachsene	0 / 100 Leukoz.																																																										
Kinder 0 - 1 Tag	0,2 - 4,8 / 100 Leukoz.																																																										
Kinder 1 - 2 Tage	0 - 1,2 / 100 Leukoz.																																																										
Kinder 2 - 3 Tage	0 - 0,8 / 100 Leukoz.																																																										
Kinder 3 - 5 Tage	0 - 0,2 / 100 Leukoz.																																																										
Kinder > 5 Tage	0 / 100 Leukoz.																																																										

* Unreife Granulozyten: Anteil von Metamyelozyten, Myelozyten und Promyelozyten an den neutrophilen Granulozyten

Prinzip der immunologischen Durchflusszytometrie (Fluorescence Activated Cell Sorting - FACS)



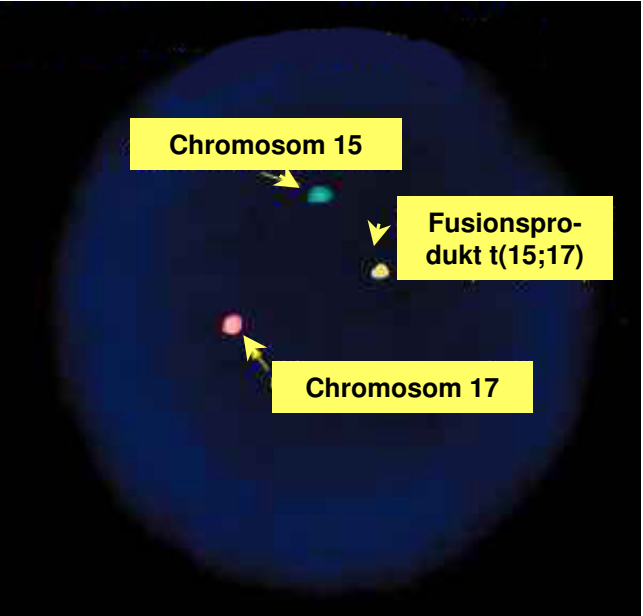
Immunophänotypisierung



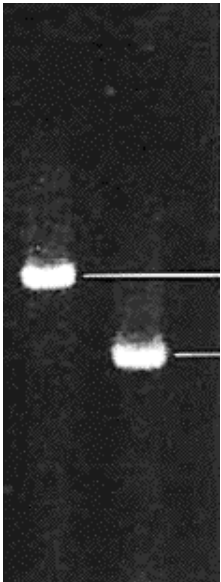
CD (= Cluster of differentiation): Nomenklatorsystem für meist membrangebundene Proteine (→ Differenzierungsmarker), die durch monoklonale Antikörper bestimmt werden.

Molekularbiologische Diagnostik

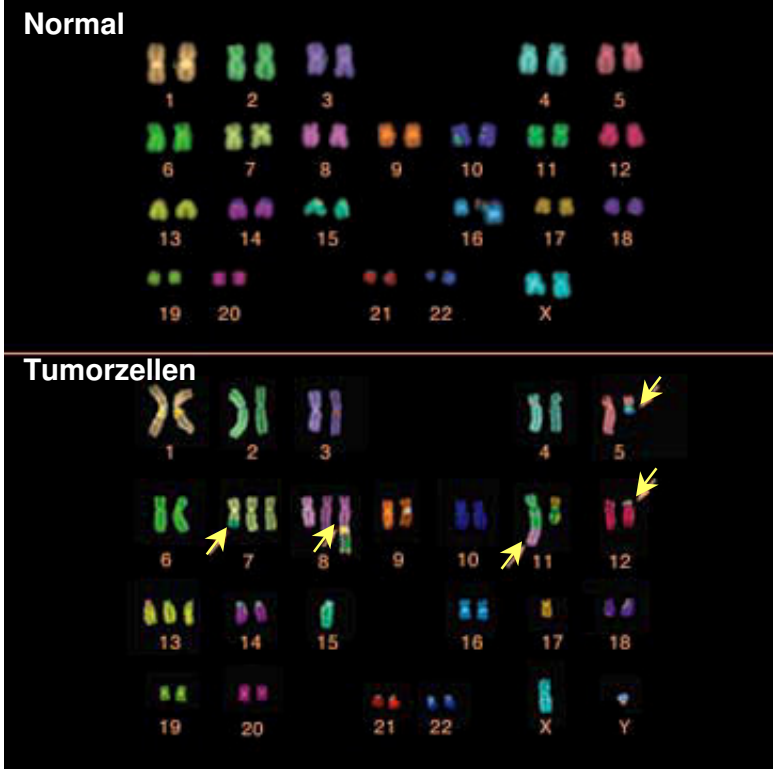
FISH = Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
PCR = Polymerase chain reaction



FISH mit Region-spez. Sonden



BCR-Abl
BCR
PCR

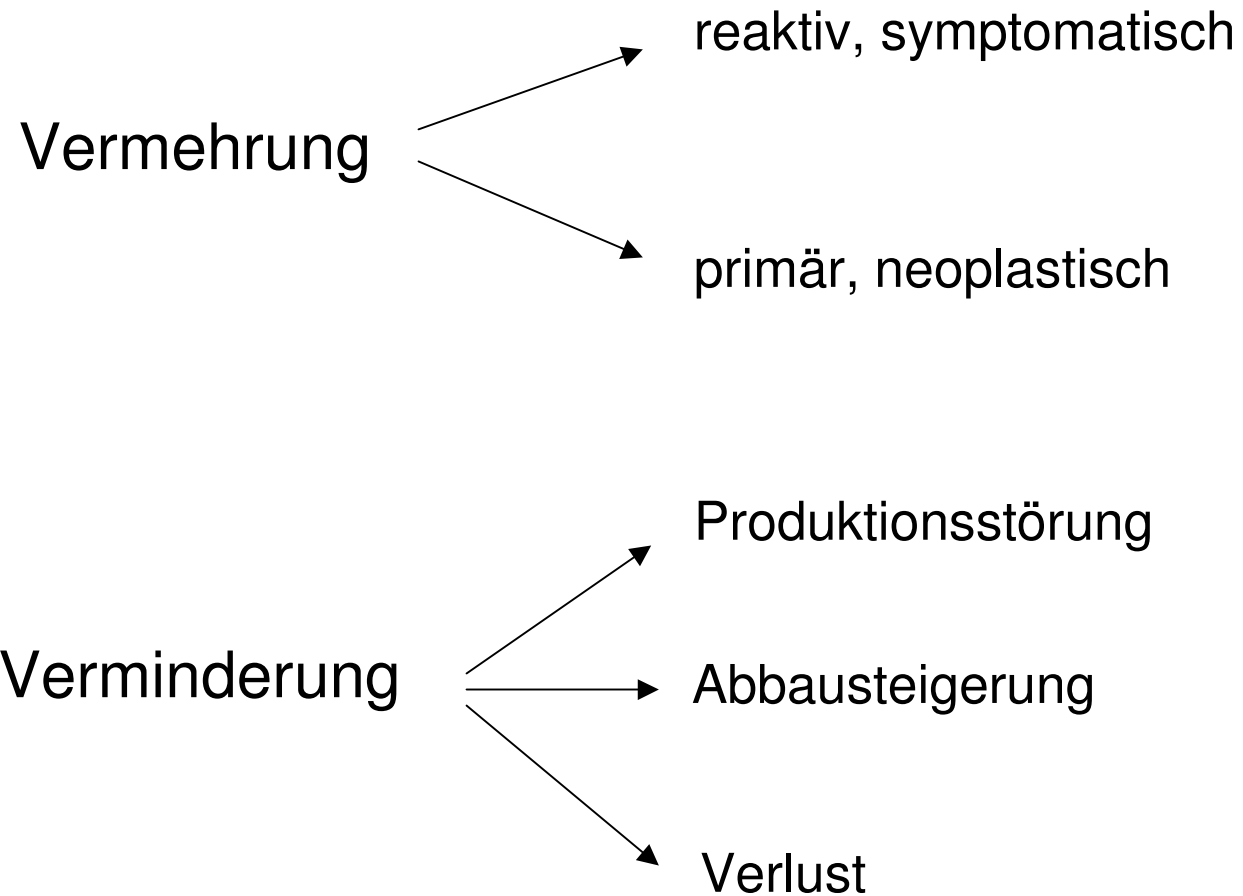


Karyogramm/FISH mit Chromosomen-spez. Sonden

Themen

1. Hämatologische Methoden
2. **Blutbildveränderungen**
3. Pathologische Blutbildveränderungen (Leukämien)

Blutbildveränderungen



Blutbildveränderungen

Granulozytose:

- Leukämien
- Bakterieller Infekt (neutrophile Kampfphase)
- Akute Entzündungen
- Steroide

Granulozytopenie:

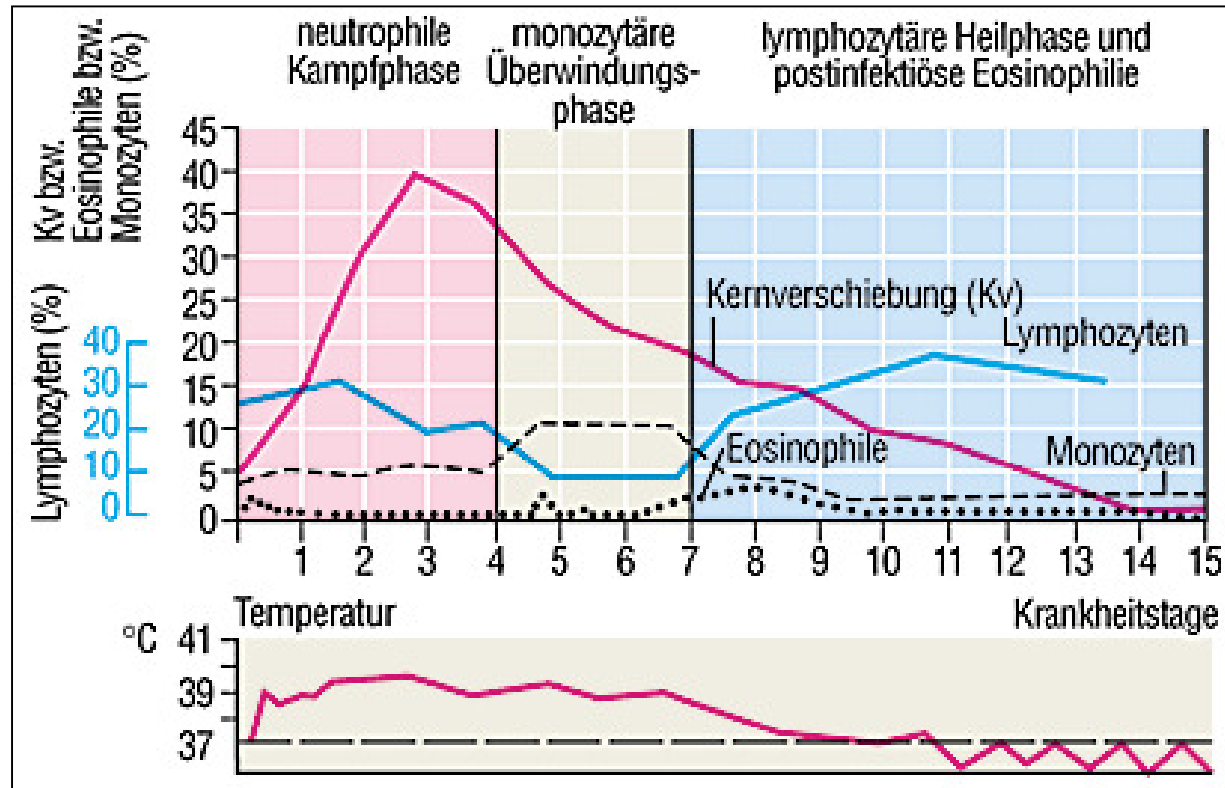
- Infekt
- Immuneutropenie (idiopathisch, autoimmun, medikamentös)
- Bildungsstörung (Strahlung, Zytostatika, Leukämie)

Agranulozytose $<500/\mu\text{l}$:

Medikamenten-induzierte Immun-GZP

Viktor Schilling

Leukozytenverteilung bei Infekten



Blutbildveränderungen

Lymphozytose:

- CLL
- Virusinfekt
- Lymphozytäre Heilphase bei Infekt

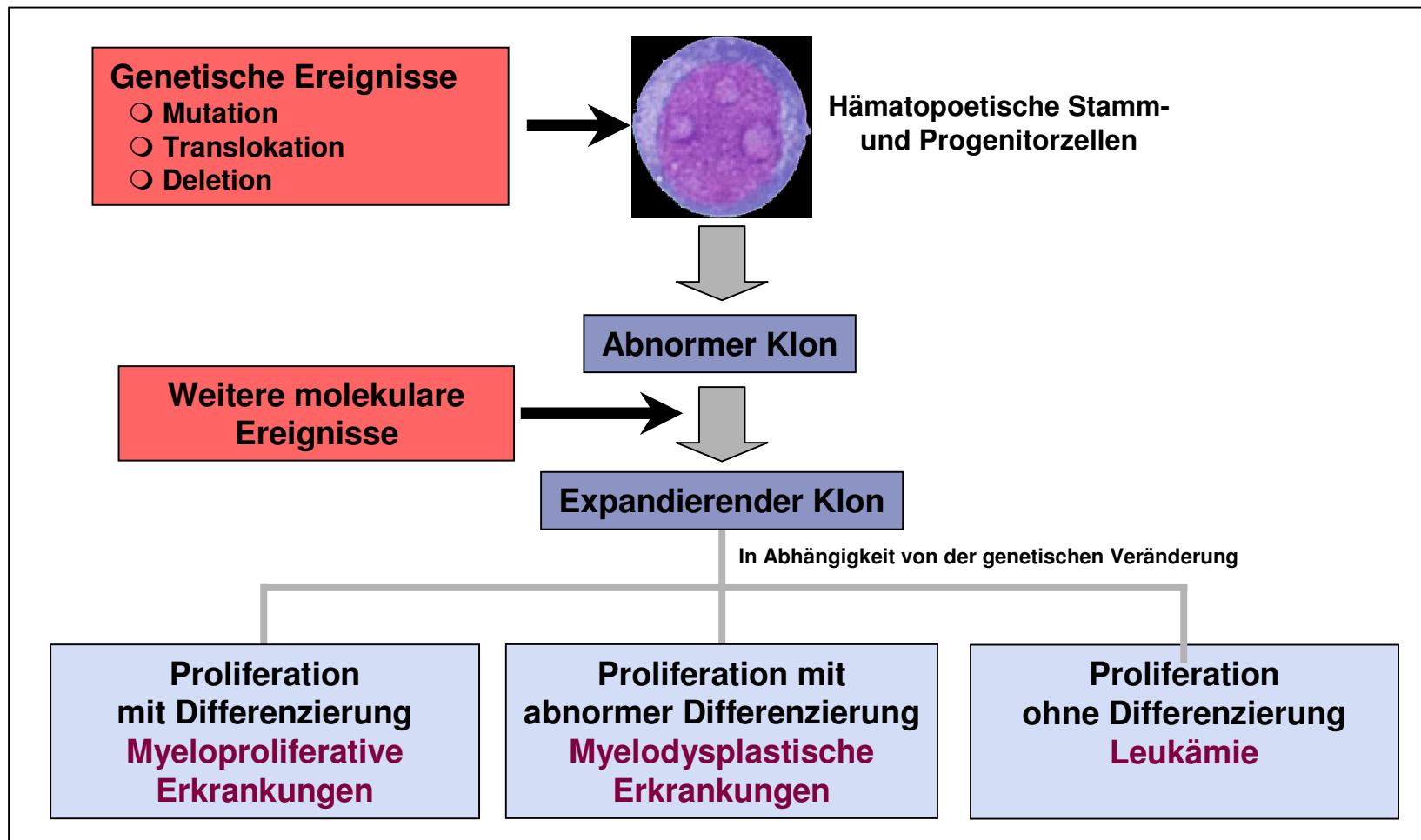
Lymphozytopenie:

- Akute Phase bei Infekten
- Cushing Syndrom
- Kortikosteroidtherapie

Themen

1. Hämatologische Methoden
2. Blutbildveränderungen
3. **Pathologische Blutbildveränderungen (Leukämien)**

Entstehung hämatologischer Neoplasien



Klassifikation der Leukämien

Leukämie = weißes Blut
Nach Verlauf und Zelllinie

Akute Leukämien

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)

Chronische Leukämien

- chronische myeloische Leukämie (CML)
- chronische lymphatische Leukämie (CLL)



Klassifikation der Leukämien

Leukämie = weißes Blut

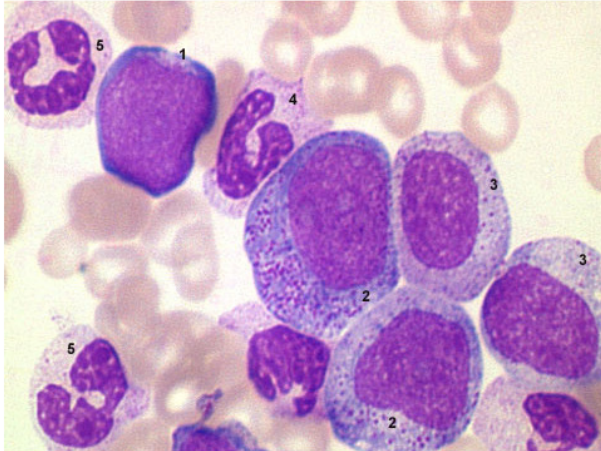
Akute Leukämien

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)

Chronische Leukämien

- chronische myeloische Leukämie (CML)
- chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Die chronisch myeloische Leukämie (CML)



Erkrankung:

- Klonale SZ-Entartung, Proliferation
- Altersgipfel 50-60 Jahre
- Chronische Phase: 3-4 Jahre
- Akzelerationsphase: ca. 1 Jahr
- Blastenschub/krise: 2-6 Monate

Klinik:

- Müdigkeit, Leistungsmind., Nachtschweiß
- Anämie, Thrombozytopenie (Blutungen)
- Splénomegalie
- Leukämische Thromben

Blutbild/KM:

- Höchste Leukozytenzahlen
- Linksverschiebung
- Basophilie >2%
- Eosinophilie häufig (buntes Bild),

Immunphänotypisierung: -

Zytogenetik / Molekularbiologie:

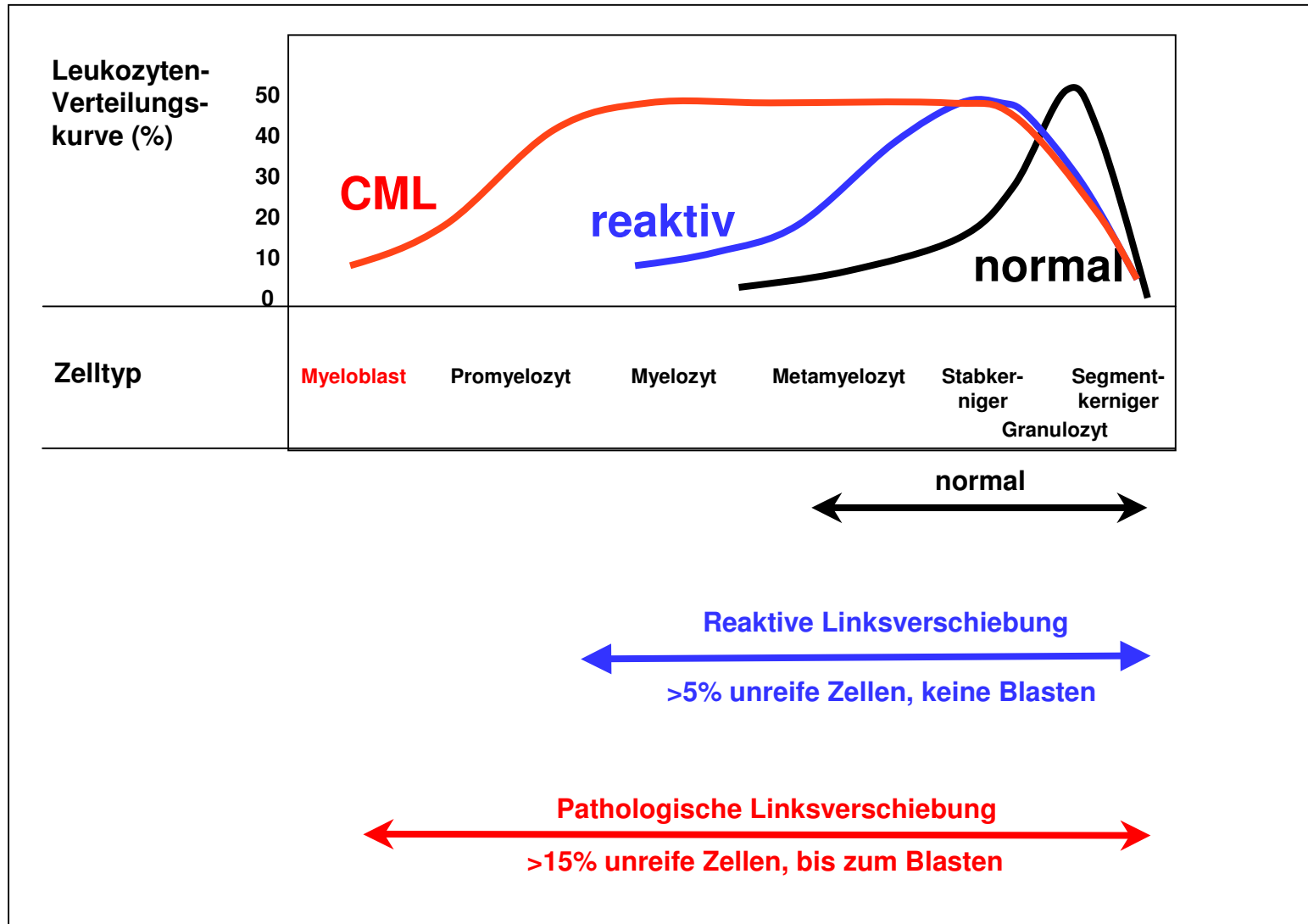
- Philadelphia-Chromosom t(9;22)
- BCR-Abl (Tyrosinkinase)

Sonstiges Labor: ev. LDH und Harnsäure hoch

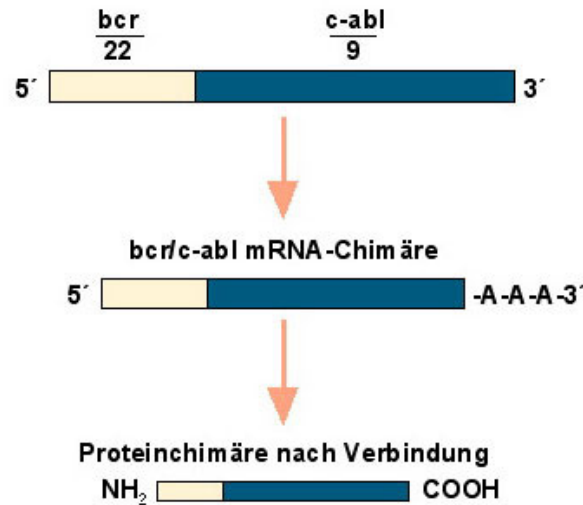
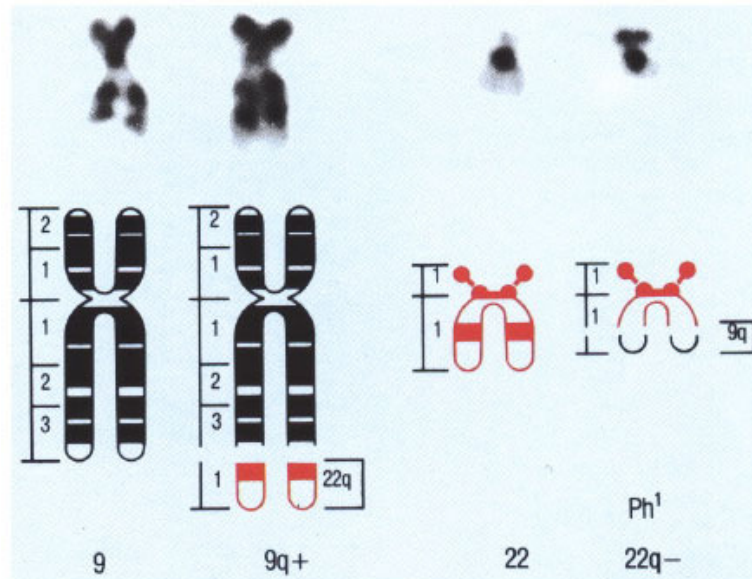
DD: Infekt (ALP↑), MPS (ALP↑), MDS

Therapie: 1. Glivec/Imatinib 2. SCT/KMT

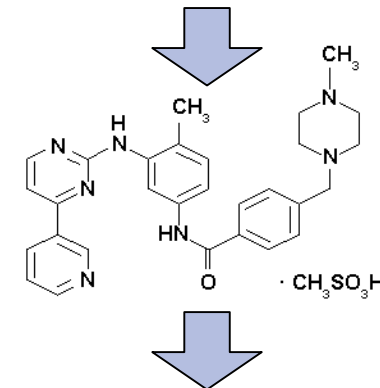
„Linksverschiebung“



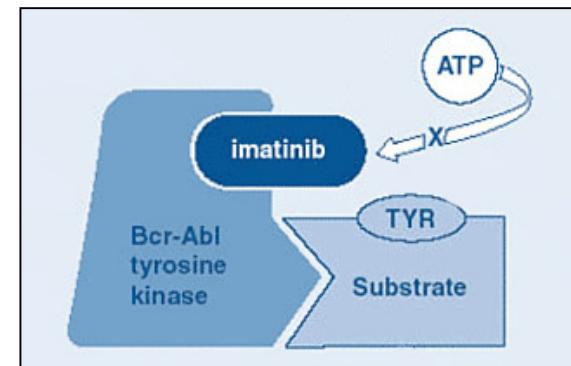
Chromosomenveränderung bei der CML



Glivec

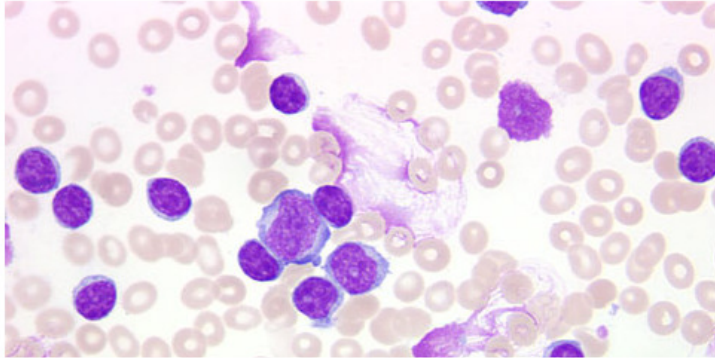


Imatinib



Durch Fusion von Abl (Tyrosinkinase) mit dem bcr-Gen wird Tyrosinkinase konstitutiv aktiviert.

Die chronisch lymphatische Leukämie (CLL)



Erkrankung:

- Häufigste Leukämie (95% B-, 5% T-Zelltyp)
- Altersgipfel >70 Jahre
- Klonale, autonome Proliferation, immuninkompetente Zellen
- Niedrig maligne, Überlebenszeit variabel

Klinik:

- Lymphknotenschwellung
- In 50% d. F. Zufallsbefund
- Anämie, Thrombozytopenie, Infekte
- Leistungsminderung, Nachtschweiß

Blutbild:

- Leukozytose (15.000 - 200.000/ μ l)
- Monotones Bild, Lymphozyten (>70%),
- (Gumprechtsche) Kernschatten

KM: >30% reife Lymphozyten

Biopsie

Immunophänotypisierung:

B-CLL: CD5, CD19, CD23

Zytogenetik / Molekularbiologie:

Häufig Chromosomendeletionen (Prognose)

Sonstiges Labor:

- Leichtkettenrestriktion (DD v reaktiver Verä.)
- β 2-Mikroglobulin, LDH, Thymidinkinase

Therapie: Eine Heilung ist bisher nicht möglich. Therapieoptionen: 1. Chemotherapie, 2. CD52-AK, 3. Strahlenth., 4. SCT

Klassifikation der Leukämien

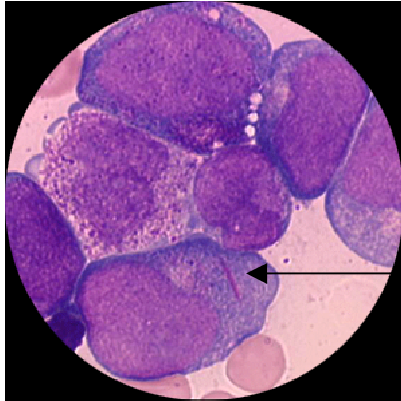
Akute Leukämien

- akute myeloische Leukämie (AML)
- akute lymphatische Leukämie (ALL)

Chronische Leukämien

- chronische myeloische Leukämie (CML)
- chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Die akute myeloische Leukämie (AML)



Auerstab

Erkrankung:

- Proliferation einer hämatopoetischen Vorläufer-Zelle mit Differenzierungsblock
- Altersgipfel 40-50 Jahre

Klinik:

- Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
- Anämie, Thrombozytopenie, Infekte
- Milz- und Lebervergrößerung

Blutbild:

- Zellzahlen normal, erhöht oder erniedrigt
- Uniformes Bild mit unreifen Zellen
- Hiatus leuaemicus
- ev. Auerstäbe

KM: Blasten >20%

Immunophänotypisierung: CD13, CD33

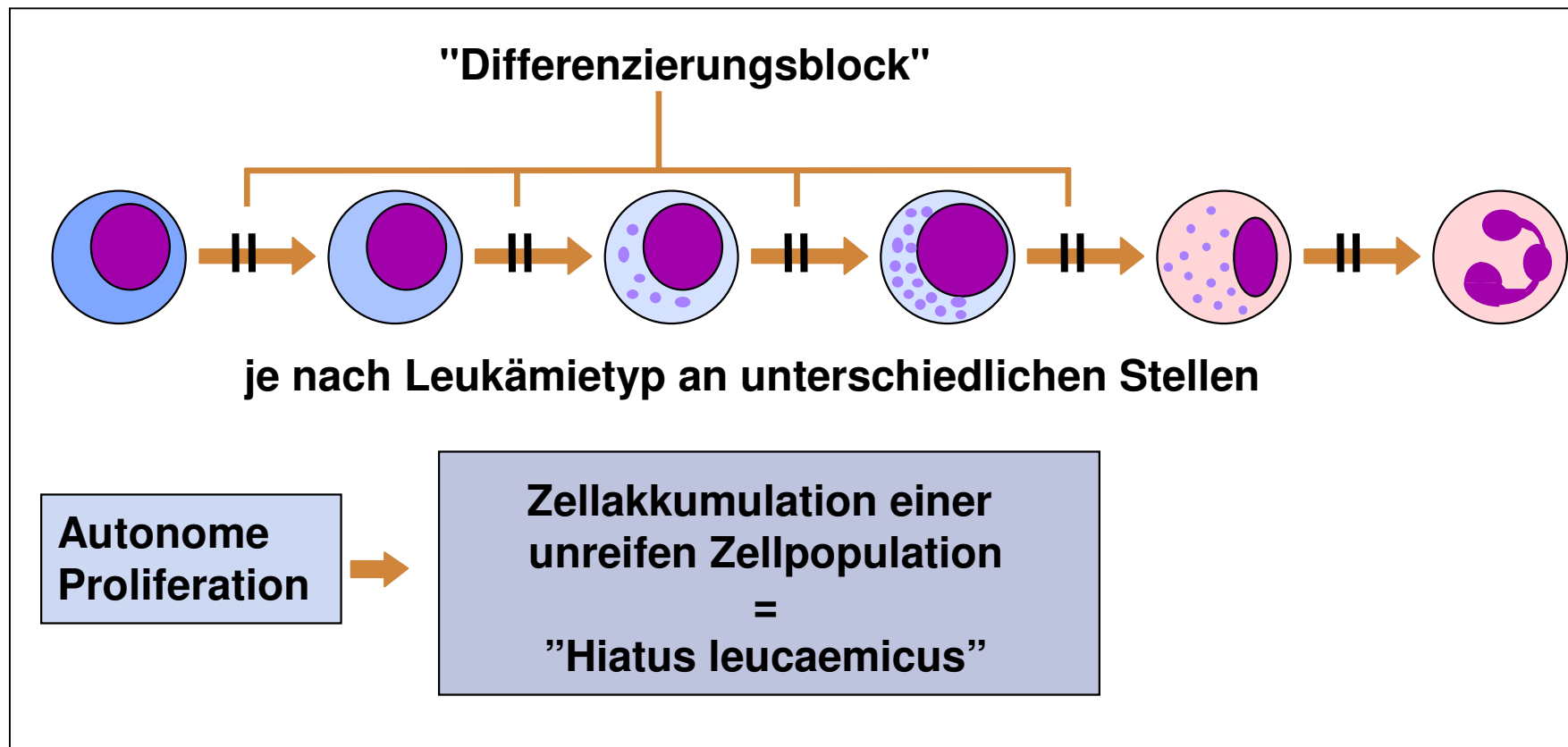
Zytogenetik / Molekularbiologie:

- AML ohne chromosomale Abberationen
- AML mit chromosomalen Abberationen

Sonstiges Labor: ev. Harnsäure und LDH hoch

Therapieoptionen: Chemotherapie, SCT, gezielte Therapie (z.B. ATRA bei PML/M3)

Hiatus leukaemicus bei den akuten myeloischen Leukämien



Einteilung der akuten myeloischen Leukämien (FAB-Klassifikation)

M0: Myeloblastenleukämie mit fehlender Differenzierung

M1: Myeloblastenleukämie mit geringer Ausreifung

M2: Myeloblastenleukämie mit Ausreifung

M3: Promyelozytenleukämie

M4: Myelomonozytäre Leukämie

M4eo: M4-Variante (mit Anstieg der Eosinophilen im Knochenmark)

M5: Monozytenleukämie

M6: Erythroleukämie

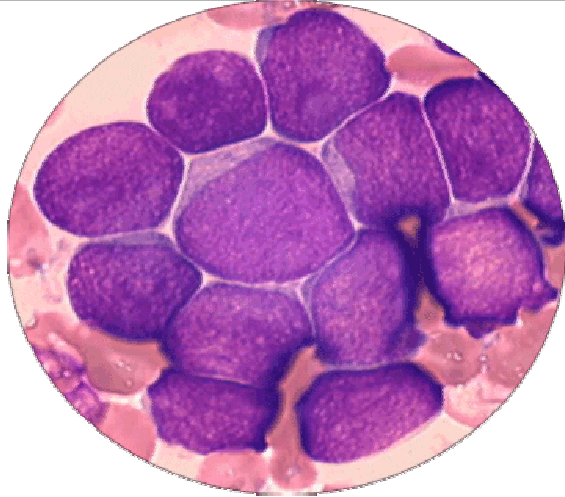
M7: Megakaryoblastäre Leukämie

Akute myeloische Leukämien

(Einteilung nach WHO)

1. Genetisch definierte AML
 - (8;21) (15;17) (inv16) (11q23)
2. AML mit Dysplasie in mindestens zwei Linien
 - mit vorherigem MDS
 - ohne vorheriges MDS
3. Therapieinduzierte AML bzw. MDS
 - z. B. alkylantien-assoziiert
4. AML nicht anderweitig klassifiziert
 - Im Prinzip die FAB-Typen (und seltenere Formen)

Die akute lymphatische Leukämie (ALL)



Erkrankung:

- Proliferation einer lymphatischen Zelle
- Häufigste maligne Erkrankung im Kindesalter

Klinik

- Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
- Anämie, Thrombozytopenie, Infekte
- Lymphknoten-, Milz-, Lebervergrößerung
- Infiltrate in Haut und Organen
- Meningeosis leucaemica

Blutbild:

- Uniformes Bild mit unreifen Zellen
- Morphologisch häufig nicht von myeloischen Zellen zu unterscheiden

KM: Blasten > 25%

Zytogenetik / Molekular Biologie:

Diverse genetische Abberationen

Immunphänotypisierung!

Therapie: Altersabhängig (Heilungschancen im Kindesalter gut); Option: 1. Chemo- und Strahlentherapie, 2. SCT

Akute Leukämie



1. Schritt: Zuordnung zur B-, T-lymphatischen oder myeloischen Reihe

B-Zellreihe: CD19, CD22, CD79a

T-Zellreihe: CD3, CD7

Myeloische Zellreihe: CD13, CD33, CD65, CD117



2. Schritt: Subtypisierung

B-Zelllinien-ALL: CD10, CD20, CD24, mlg, CD34, HLA-DR, TdT

T-Zelllinien-ALL: CD1a, CD2, CD4, CD5, CD8, CD10, CD34

AML: CD14, CD15, CD41, CD61, CD64, Glycophorin A, CD34, HLA-DR