

## Lymphozytenmorphologie im Blutausschlag – Vorstellung einer überarbeiteten Nomenklatur und Systematik

Lymphocyte morphology in the peripheral blood film: proposal of a revised nomenclature and systematics

**Herrad Baurmann<sup>1,\*</sup>, Peter Bettelheim<sup>2</sup>, Heinz Diem<sup>3</sup>, Winfried Gassmann<sup>4</sup> und Thomas Nebe<sup>5</sup> für den Arbeitskreis Laboratorium der DGHO**

<sup>1</sup> Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden, Deutschland

<sup>2</sup> St. Elisabethinen-Krankenhaus, Linz, Österreich

<sup>3</sup> Würmtallabor, Gauting, Deutschland

<sup>4</sup> St-Marien-Krankenhaus Siegen, Siegen, Deutschland

<sup>5</sup> Hämatologisches Speziallabor, Onkologikum Frankfurt, Frankfurt/Main, Deutschland

### Zusammenfassung

Die nachfolgenden Empfehlungen zur Differenzierung lymphatischer Zellen im Blutausschlag des Erwachsenen wurden vom Arbeitskreis Laboratorium der DGHO im Namen der deutschen und österreichischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie erarbeitet. Sie sollen die Nomenklatur lymphatischer Zellen in Deutschland und europaweit vereinheitlichen, sowie ein konkretes Vorgehen bei der Differenzierung lymphatischer Zellen vorgeben. Grundlage der neuen Nomenklatur ist eine Einteilung der lymphatischen Zellen zunächst in unauffällige bzw. auffällige lymphatische Zellen. In einem zweiten Schritt werden die auffälligen Zellen während der Differenzierung weiter zugeordnet, entweder als „atypische Zellen, vermutlich reaktiv“ oder als „atypische Zellen, vermutlich neoplastisch“. Die entstandene Dreiteilung wird als prozentuale Angabe in das Differenzialblutbild integriert. Ist eine weitergehende Zuordnung der auffälligen lymphatischen Zellen nicht möglich, werden diese zunächst als „atypische Zellen unklarer Dignität“ in eine vierte Kategorie „Diverse“ differenziert. In diese Kategorie „Diverse“ kommen ebenfalls sonstige Zellen, die im Blutbild selten bis gar nicht anzutreffen sind, beispielsweise Plasmazellen oder zunächst nicht zuzuordnende Zellen.

Die Differenzierung in die Kategorie „Diverse“ erfordert zwingend einen Kommentar mit beschreibenden Angaben und eine weitere Abklärung der Befunde.

**Schlüsselwörter:** atypische Lymphozyten; Blutbild; Blutausschlag; Differenzialblutbild; Lymphozyten; Morphologie; Nomenklatur.

### Abstract

The following recommendations for the differentiation of lymphatic cells in the blood film of adults have been developed by the working group for laboratory diagnostics of the German Society of Haematology and Oncology on behalf of the German and Austrian haematological societies. The nomenclature of lymphatic cells should be harmonised in Germany and Europe and should provide a practical approach on how to differentiate lymphatic cells. The basis of the new nomenclature is the upfront classification into inconspicuous or conspicuous lymphatic cells. In a second step, the conspicuous cells are further assigned to “atypical cells, suspect reactive” or “atypical cells, suspect neoplastic”. The percentages of the resulting three-way division are integrated into the differential white count. If this assignment of conspicuous cells is impossible, they are called “atypical cells, uncertain nature” in a fourth category of “diverse cells”. This category of “diverse cells” also contains cells which are only rarely or never present in the normal blood film or unclear cells. The assignment to the category “diverse” essentially requires a comment in the report describing these cells and a subsequent clarification of such findings.

**Keywords:** atypical lymphocytes; blood count; blood film; differential; lymphocytes; morphology; nomenclature.

### Zielsetzung

Eine eindeutige Terminologie ist Voraussetzung für die Verständigung zwischen Anforderer und Labor. Ob im Befundbericht, beim Anlegen von Datenbanken einer Labor-EDV oder einer mikroskopischen Bildererkennung – jede Zelle muss für

\*Korrespondenz: Dr. med. Herrad Baurmann, Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH, Zentrum für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, Aukammallee 33, 65191 Wiesbaden, Deutschland  
Tel.: +49 (0) 611 577-14176 (-607)  
Fax: +49 (0) 611 577-695 (-313)  
E-Mail: baurmann.kmt@dkd-wiesbaden.de

alle Beteiligten klar und nachvollziehbar benannt werden können. Bei der Formen- und Funktionsvielfalt lymphatischer Zellen bedeutet dies eine besondere Herausforderung.

Die vorliegende Nomenklatur und Differenzierungsanleitung für lymphatische Zellen des peripheren Blutes bezieht sich in erster Linie auf Erwachsene. Sie wurde von deutschen und österreichischen Mitgliedern des Arbeitskreises Laboratorium der DGHO im Namen der Deutschen und Österreichischen Fachgesellschaften für Hämatologie und Onkologie erarbeitet. Ziel der Neufassung war eine Klärung der Vorgehensweise sowie eine Vereinheitlichung der Begriffe innerhalb Europas [1].

## Ausgangssituation

Hinter der bisher im deutschen Sprachraum überwiegend gebräuchlichen Nomenklatur steht prinzipiell eine Dreiteilung in

1. normale, ruhende Lymphozyten („Standardlymphozyt“)
2. reaktive, aktivierte Lymphozyten („Reizformen“, „Virozyten“, „Pfeiffer-Zellen“)
3. maligne bzw. malignitätsverdächtige Lymphozyten („atypische Lymphozyten“, Lymphomzellen).

Daneben und in unklarer Beziehung zur genannten Dreiteilung existieren zahlreiche morphologische Begriffe wie Zentrozyt, Zentroblast, Mantelzelle, Haarzelle, Prolymphozyt, Immunoblast, die überwiegend aus der Histologie der Lymphknotenarchitektur stammen [2, 3]. Im peripheren Blut sind sie meist, jedoch nicht immer, als Lymphomzellen zu verstehen.

Das grundsätzliche Problem bei der Definition von morphologischen Lymphozytensubpopulationen rührt daher, dass es zwischen reaktiven und malignen Zellen morphologische Überschneidungen gibt, die es auch erfahrenen Untersuchern nicht in jeder Situation möglich machen, jede einzelne Zelle einer festen Kategorie zuzuordnen. Während manche lymphatische Zellen eindeutig reaktive und andere aufgrund einer Vielzahl von Atypien eindeutig neoplastische Merkmale aufweisen, gibt es in der Mitte des Spektrums eine Gruppe, die bei gleicher Morphologie sowohl bei reaktiven, entzündlichen Erkrankungen wie auch bei malignen Erkrankungen vorkommen kann.

So wird z.B. aus einer Vielzahl „normal aussehender“ lymphatischer Zellen, die aber alle einheitlich (monomorph) sind, und die in zu großer Zahl vorkommen, im Gesamtkontext die Verdachtsdiagnose „Chronische Lymphatische Leukämie“. Umgekehrt wird aus der Zusammenschau einer „abnorm und unreif aussehenden“ Zelle – wie eines Immunoblasten – mit der Vielfalt und großen Bandbreite anderer, aktivierter Formen im Ausstrich ein „Mononukleosebild“.

Aus den genannten Beispielen wird klar: Die Zuordnung „reaktiv“ oder „maligne“ ist häufig nicht auf der Einzelzellebene, sondern erst im Kontext des Gesamtausstrichs und damit nur für eine Zellpopulation im Ganzen möglich.

Für den Kliniker ist die Abgrenzung zwischen reaktiven und malignen Lymphozyten jedoch von größter Relevanz.

Als Eingangsuntersuchung und Weichenstellung ist die mikroskopische Befundung des Blutausstrichs durch nichts zu ersetzen. Die vorliegende Arbeit versucht hier zu klären und Hilfestellung zu leisten: Beim praktischen Vorgehen, durch Strukturierung von Befund und Interpretation und Vereinheitlichung der Terminologie.

## Voraussetzungen

- Eine EDTA-Blutprobe sollte innerhalb von sechs Stunden nach Abnahme ausgestrichen werden.
- Der Ausstrich muss fachgerecht hergestellt und korrekt nach Pappenheim gefärbt sein<sup>a</sup>.
- Ein Mikroskop mit Ölimmersionsobjektiven ( $\times 100$  oder  $\times 60$  bzw. 63) muss vorhanden sein.
- Der Untersucher sollte die quantitativen Werte des zum Ausstrich gehörigen Blutbildes kennen.
- Bekannte Diagnosen oder Verdachtsdiagnosen sollten dem Untersucher vom Anforderer mitgeteilt werden<sup>b</sup>.

<sup>a</sup>Empfehlungen hierzu werden gesondert veröffentlicht. <sup>b</sup>Fehlen diese Angaben, sollte bei Auffälligkeiten mit dem Anforderer Rücksprache gehalten werden.

## Nomenklatur im Überblick

Die neue Nomenklatur unterscheidet sich in einem Punkt wesentlich von der alten: In einem ersten Schritt wird zunächst grundsätzlich zwischen normalen, „typischen“, und nicht normalen, „atypischen“ Zellen unterschieden (Tabelle 1). Diese Unterscheidung ist in jedem Fall aufgrund rein morphologischer Charakteristika möglich. In Übereinstimmung mit dem restlichen Europa, aber im Unterschied zum bisherigen Gebrauch vor allem in Deutschland, meint „atypisch“ hier nur, dass die Zellen nicht normal aussehen; der Grund für diese Atypie bleibt zunächst offen. Erst in einem zweiten Schritt werden die atypischen Zellen, wann immer möglich, den weiteren Kategorien „atypisch, vermutlich reaktiv“ und „atypisch, vermutlich neoplastisch“ zugeordnet. Dieser zweite Schritt ist ein interpretatorischer Akt, der sich auf eine Population als Ganzes bezieht, und den der Differenzierende aktiv leisten muss. Um quantitative Verlaufsbeurteilungen und eine Abbildung in der Labor-EDV zu ermöglichen, wird das Resultat mit Interpretation dann in die Prozentangaben des Differenzialblutbildes integriert. Damit ähnelt das Endergebnis der bisher üblichen Dreiteilung, nun jedoch mit den Lymphozyten-Kategorien „typische“, „atypische, vermutlich reaktiv“ und „atypische, vermutlich neoplastisch“. Eine anschließende Kommentarzeile ist für Zusatzinformationen oder für eine kurze Gesamtinterpretation und für das Kürzel des Untersuchers vorzusehen.

## Atypische lymphatische Zellen unklarer Dignität

Ist es dem Untersucher – sei es aufgrund der Mehrdeutigkeit des zytologischen Bildes, sei es aufgrund fehlender Erfahrung – nicht möglich, die atypischen lymphatischen Zellen einer

**Tabelle 1** Alte und neue Nomenklatur für Lymphozyten im Überblick.

Alte Nomenklatur			Neue Nomenklatur		
Normale Zellen		Abnormale Zellen	Normale Zellen	Abnormale Zellen = atypische Lymphozyten	
Standard-Lymphozyt	Reizform (z.B. „Virozyten“)	Atypische Lymphozyten	Typischer Lymphozyt	Atypische Lymphozyten, vermutlich reaktiv	Atypische Lymphozyten, vermutlich neoplastisch

Kategorie „wahrscheinlich reaktiv“ bzw. „wahrscheinlich neoplastisch“ zuzuordnen, endet die Differenzierung zunächst hier. Eine vorläufige Einteilung nur in „atypische Lymphozyten“ ermöglicht es auch in zunächst unklaren Fällen, die wichtige Information weiterzugeben, dass es sich um ein Blutbild handelt, das weiterer Abklärung bedarf. Entsprechend muss diese Option aber zwingend mit einem Kommentar versehen werden. Sie ist gleichbedeutend mit dem Auftrag, das Blutbild einer weiteren Abklärung zu unterziehen – entweder durch zeitnahe Nachbegutachtung durch einen morphologisch erfahreneren Untersucher, oder, falls nötig, durch Zusatzuntersuchungen wie durchflusszytometrische Immunphänotypisierung oder andere hämatologische Spezialuntersuchungen.

### Praktische Vorgehensweise

Die kernhaltigen Zellen werden zunächst in der Übersicht beurteilt, um den geeigneten Bereich für eine Differenzierung zu finden. Vor Beginn der Zählung erfolgt eine kurze orientierende Betrachtung bei geringer Vergrößerung. Diese erste Orientierung erlaubt es unter anderem, einer ungleichmäßigen Verteilung potenziell interessierender Zellen auf dem Objektträger gerecht zu werden: So kommen große Zellen (Monozyten, Blasten) vermehrt am Rand oder in der Fahne des Ausstrichs vor, Haarzellen lassen sich besser im dickeren Teil des Ausstrichs erkennen. Zusätzlich gibt die orientierende Betrachtung einen Überblick, ob auffällige Zellen vorhanden sind, und in welche Richtung die Differenzierung voraussichtlich führen wird.

Anhand des Blutbildes und der Übersicht wird die Zahl der zu differenzierenden Leukozyten festgelegt. Üblicherweise werden 100 Leukozyten beurteilt. Bei hohem Anteil von Kernschatten muss die Summe adäquat erhöht werden (Faktor zwei oder vier), bei schwerer Leukopenie müssen zwei Ausstriche differenziert werden. Erythroblasten werden von vorneherein extra gezählt und als Anzahl der Erythroblasten auf 100 Leukozyten angegeben.

Anschließend wird mit der Auszählung begonnen. Innerhalb der Lymphozyten wird in „typische Lymphozyten“, „atypische Lymphozyten – vermutlich reaktiv“ und „atypische Lymphozyten – vermutlich neoplastisch“ unterschieden. Da es – im Unterschied zu anderen Messwerten im Labor – die objektifizierbare Einteilung in reaktive bzw. neoplastische Zellen aber nicht gibt, muss während des Differenzierens in einem kontinuierlichen Prozess des Erkennens, Sortierens, Interpretierens und Rückvergleichens mit den schon differenzierten Zellen jeder Zelle eine wahrscheinliche

Dignität zugeordnet werden. Weniger erfahrene Untersucher werden die Beurteilung möglicherweise erst nach einer ersten Zählung oder im Austausch mit erfahreneren Kollegen vornehmen können. Mit zunehmender Erfahrung wird der Zirkel des Erkennens und Bewertens immer enger, so dass eine quasi zeitgleiche Bewertung erfolgen kann.

Einen ersten, oft schon entscheidenden Eindruck für die Kategorisierung der Lymphozytensubpopulationen gibt das Übersichtsbild bei der Festlegung des Differenzierungsbereiches. Auf dieser Grundlage erfolgt eine Zuordnung der ersten Zellen auf Probe. Je weiter das Differenzieren voranschreitet, und je stimmiger die folgenden Zellen in die gewählte Kategorie passen, desto sicherer wird die Differenzierung. Der Restzweifel, der bei der Zuordnung von Einzelzellen aufgrund der Überschneidung der morphologischen Kategorien bleiben muss, wird in dem Zusatz „vermutlich“ ausgedrückt.

Wenn mitten in der Differenzierung Zellen auftauchen, die nicht in das gewählte Raster passen, ist es essenziell, die bisherige Kategorisierung kompromisslos in Frage zu stellen. Ggf. muss mit dem gesamten Prozess von vorne begonnen werden. Vor dem Hintergrund der neuen Zellen würden die vorherigen möglicherweise anders kategorisiert werden als zuvor, oder es stellt sich heraus, dass einige Zellen weiterhin am ehesten reaktiv, andere jedoch vermutlich neoplastisch sind. Ergibt die Differenzierung ein Mischbild, beispielsweise wenige Haarzellen vor einem reaktiven Hintergrund, sollte die wahrscheinliche zahlenmäßige Zuordnung im Prozentsatz vermutlich reaktiver bzw. vermutlich neoplastischer Lymphozyten zum Ausdruck gebracht und in der Kommentarzeile beurteilt werden, z.B. „Im Blutaussstrich finden sich wenige Prozent Haarzellen, die restlichen atypischen Lymphozyten sind mit großer Sicherheit reaktiver Natur.“

Gelingt eine schlüssige Zuordnung nicht, muss dieses Faktum in der Kommentarzeile zum Differenzialblutbild klar zum Ausdruck gebracht werden, damit ggf. eine Nachbegutachtung oder komplementäre Untersuchungen erfolgen können.

Lassen sich die „atypischen, vermutlich neoplastischen“ Zellen einer bekannten Entität zuordnen, sollten dafür bewährte und geeignete Begriffe, wie z.B. „Prolymphozyt“, „Zentrozyt“ oder „Haarzelle“, zur Charakterisierung verwendet und in der Kommentarzeile festgehalten werden. Lassen sich die Zellen nicht eindeutig zuordnen, sollte eine knappe Beschreibung der fraglichen Population in der Kommentarzeile abgegeben werden. Von ärztlicher Seite können in der Kommentarzeile ebenfalls Vorschläge zur weiteren Abklärung, eine kurze Bewertung oder eine Verdachtsdiagnose erfolgen. Kommentare werden mit dem jeweiligen Namenskürzel der betreffenden Person abgezeichnet (Abbildung 1).

### Definitionen für die Kategorisierung

In jeder Zellklasse, sei es der Standard-Lymphozyt oder der stabkernige Granulozyt, gibt es eine gewisse Variabilität, die zu Deutungsunterschieden zwischen verschiedenen Untersuchern führen kann. Dies gilt in besonderem Maß für atypische Lymphozyten. Für motorisierte Mikroskope mit Digitalkamera und automatisierter Auswertung stellt diese Variabilität ein Problem dar, da sie zu einer Unschärfe zwischen den Zellklassen und damit zu einem erhöhten Risiko einer Fehlzurordnung führt. Die heutigen Systeme weisen selbst bei Ausstrichen gesunder Personen keine zu 100% korrekte Zuordnung auf. Daher müssen Differenzialblutbilder mit atypischen Zellen manuell nachdifferenziert und die atypischen Lymphozyten abschließend bewertet werden. Ein rein numerisches Differenzialblutbild, in dem nur die Begriffe typischer oder atypischer Lymphozyt auftauchen, hilft dem behandelnden Arzt nicht weiter.

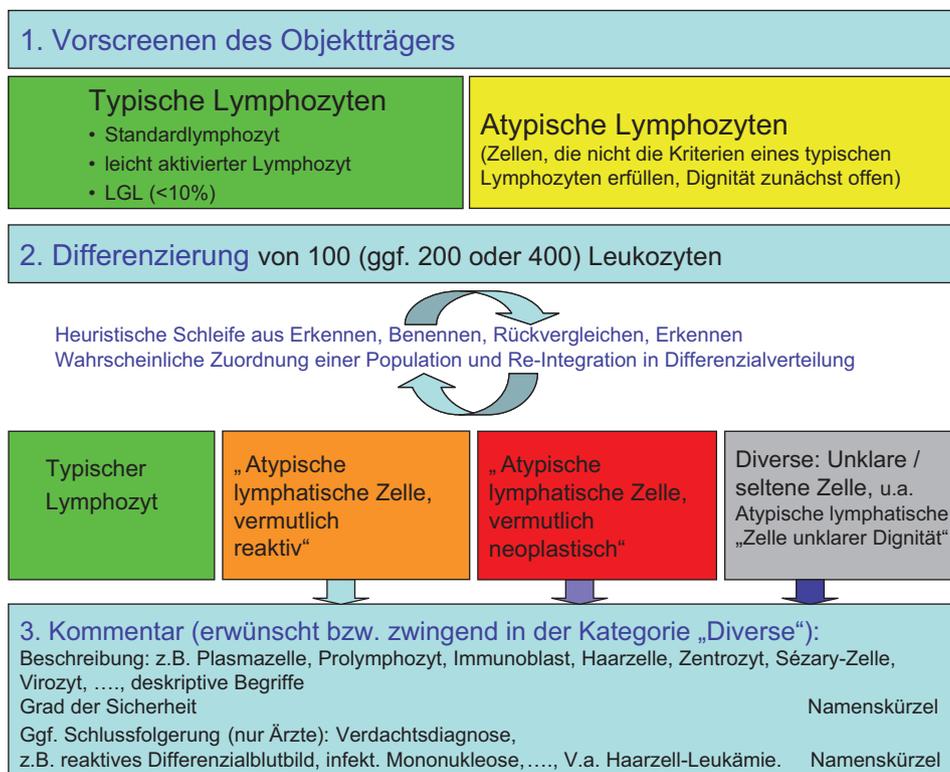
### Definitionen

Als im normalen Differenzialblutbild typischerweise vorhandene Lymphozyten gelten der Standardlymphozyt mit geringen Variationen und die LGL-Zelle, alle anderen Lymphozytenformen fallen zunächst unter „atypisch“.

1. Der typische Lymphozyt ist der ruhende Standard-Lymphozyt mit hoher Kern-Plasma-Relation, bis zu 1,5-fach größer als ein normal großer Erythrozyt.

Geringfügig größere Zellen, die ein diskret weiteres Zytoplasma aufweisen, werden ebenfalls noch als typischer Lymphozyt bezeichnet. Ebenfalls als typische Lymphozyten gelten große, granulierte Lymphozyten (engl. large granular lymphocytes, LGL). Physiologische LGL-Zellen zeigen eine Heterogenität in Bezug auf Zahl und Größe der Granula.

2. Einzelne reaktive Lymphozyten kommen in den meisten Blutbildern vor. Es darf also auch ein normales Erwachsenen-Blutbild einen geringen Anteil von Zellen enthalten, die als „atypische Lymphozyten, vermutlich reaktiv“ bezeichnet werden; bei Kindern können es deutlich mehr sein. Aktivierte bzw. reaktive Lymphozyten sind etwas größer als ruhende Lymphozyten. Einzelne oder mehrere kleine Nukleolen und ein gegenüber dem Standardlymphozyten feineres, jedoch nicht blastäres Chromatin können das Korrelat einer vermehrten Nukleinsäure-Synthese sein. Reaktive Lymphozyten haben ein reichlicheres, meist stärker basophiles und manchmal leicht exzentrisches, weiter ausgebreitetes Zytoplasma. Die veränderte Zusammensetzung der Rezeptoren an der Zelloberfläche bewirkt, dass dieses sich partiell um Erythrozyten herumlegt bzw. an seinem äußeren Rand intensiver basophil wirkt. Die stärkste Ausprägung dieser Entwicklung findet sich beim sog. Mononukleosesyndrom (am häufigsten bei einer EBV-Infektion, seltener bei CMV-, HHV6- oder anderen viralen Infektionen).



**Abbildung 1** Schema zur Vorgehensweise bei der Differenzierung von Zellen im Blutausstrich unter besonderer Berücksichtigung der Lymphozyten.

3. Maligne lymphatische Systemerkrankungen werden nach WHO [3] in lymphatische Vorläuferneoplasien (akute lymphatische Leukämien und lymphoblastische Lymphome) und Neoplasien der reifen lymphatischen Zellen eingeteilt. Innerhalb der Neoplasien der reifen lymphatischen Zellen gibt es auf der einen Seite indolente Lymphome mit niedriger Proliferationsrate, verzögerter Apoptose und einem überwiegend „zytischen“ Zellbild. Auf der anderen Seite gehören zu den Neoplasien der reifen lymphatischen Zellen auch hochmaligne Lymphome mit hoher Proliferationsrate und großen, transformierten, „blastären“ Zellen.

Die Blasten lymphatischer Vorläuferneoplasien haben typischerweise eine hohe Kern-Plasma-Relation, ein feines, relativ dichtes Chromatin, eine unregelmäßige bzw. gebuckelte Kernform, einen oder mehrere mittelgroße Nukleolen und ein basophiles Zytoplasma. Blasten sollten auch bei sehr geringer Zahl Anlass zur genauen Analyse des Ausstriches bzw. des Kontextes sein. Blasten in höherer Zahl sind immer pathologisch und müssen prompt an den anfordernden Arzt zurückgemeldet werden. Nicht mit Blasten zu verwechseln sind Prolymphozyten, die zwar auch einen, seltener mehrere prominente, gut abgrenzbare Nukleolen aufweisen, vom Chromatin her aber eher zwischen reifen Lymphozyten und Blasten anzusiedeln sind und auch meist eine geringere Kern-Plasma-Relation haben. Lymphome dieses Zelltyps gehören zu den reifzelligen lymphatischen Neoplasien.

Innerhalb der reifzelligen lymphatischen Neoplasien gibt es sehr viele morphologische Varianten, die ihre

nicht-maligne Entsprechung in B-lymphatischen Zellen aus verschiedenen Lymphknoten- oder Milzabschnitten haben, wie etwa den Mantelzellen, den Marginalzonenzellen oder Haarzellen. Ähnliche, wenn auch nicht ganz so eindeutige Zuordnungen gibt es bei den T-Zell-Lymphomen. Die verschiedenen Lymphomentitäten weisen charakteristische Kernformen und Zytoplasmavariationen auf, anhand derer eine morphologische Verdachtsdiagnose gestellt werden kann. Diese muss anschließend durch andere Methoden wie (Immun)histologie und Durchflusszytometrie/ Immunzytologie bestätigt werden. Bei einzelnen Zellen eines indolenten „zytischen“ Lymphoms ist die diagnostische Zuordnung bisweilen schwierig bis unmöglich. Ist jedoch eine monomorphe Population von Geschwisterzellen vorhanden, sollte diese als „atypisch, vermutlich neoplastisch“ kategorisiert und die Verdachtsdiagnose „leukämisches Lymphom“ geäußert werden.

Blastäre, transformierte Zellen eines hochmalignen Lymphoms mit feinem bzw. aufgelockertem Kernchromatin und deutlich sichtbaren Nukleolen finden sich seltener im peripheren Blut. Die Zellen können ein breiteres, oft intensiv basophiles Zytoplasma haben – meist fallen zusätzlich ihre Größe und unregelmäßige Kernform auf.

### Einordnung in das Differenzialblutbild

In eine vierte Kategorie „Diverse“ sollen alle Zellen einsortiert werden, die anhand der bisherigen Beschreibung nicht zugeordnet werden konnten: Das betrifft sowohl normale, im

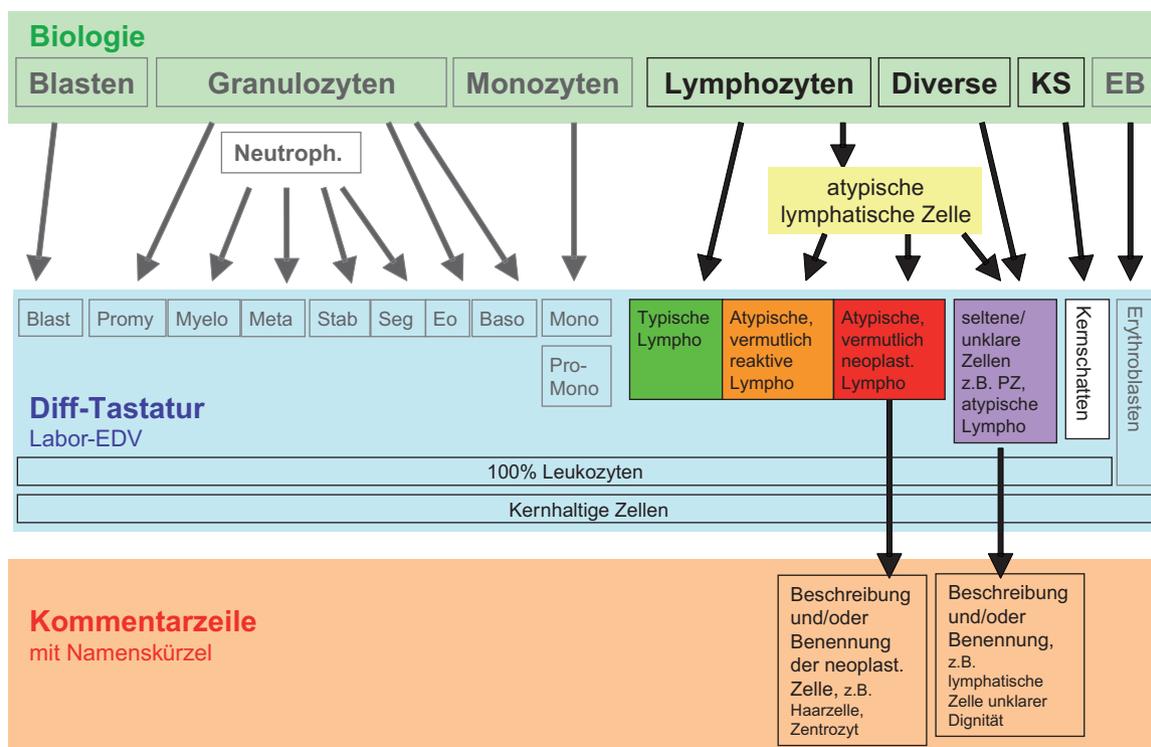
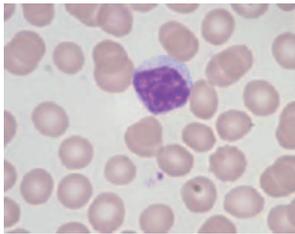
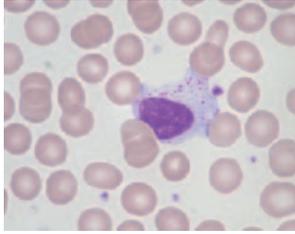
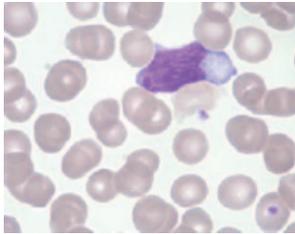
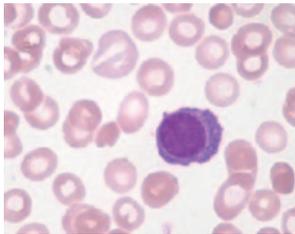
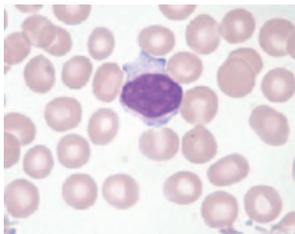
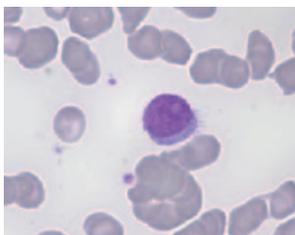
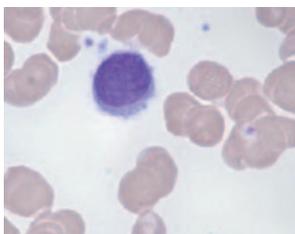
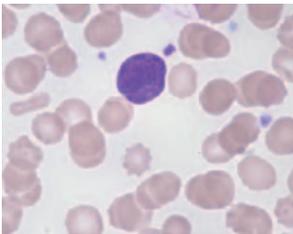
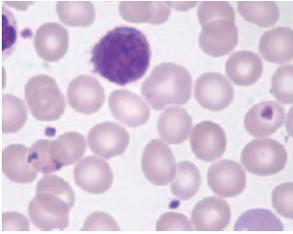
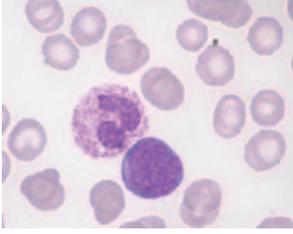
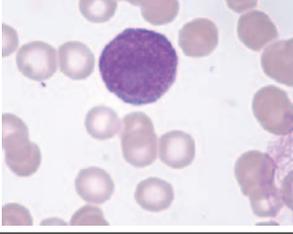


Abbildung 2 Einordnung der Lymphozytendifferenzierung in das gesamte Differenzialblutbild.

Bezeichnung	Kern-Plasma-Relation	Kern	Zytoplasma	Bildbeispiele 1–5
Standard-Lymphozyt	hoch	rund, kondensiertes, scholliges Chromatin	basophil	
LGL	mittel	oval, kondensiertes Chromatin	hell basophil oder bleich, azurophile Granula	
Aktivierter Lymphozyt	mittel, variabel	oval oder gebuchtet, Chromatin intermediär, eventuell kleine Nukleolen	hell basophil bis basophil, basophile Randbetonung	
Plasmazelle	mittel bis niedrig	exzentrisch, meist scholliges Chromatin	tief basophil, helle Golgi-Zone	
Prolymphozyt	mittel	rund, mittelfeines Chromatin, prominente Nukleolen	hell basophil	
Villöser Lymphozyt	hoch bis mittel	rund oder oval, kondensiertes Chromatin	meist unipolare, kurze Zotten, hell basophil	
Haarzelle	niedrig bis mittel	oval bis nierenförmig, Chromatin retikulär, ev. kleine Nukleolen	hell basophil, zirkulär haarfeine Ausläufer	



## Anhang (Continued)

Bezeichnung	Kern-Plasma-Relation	Kern	Zytoplasma	Bildbeispiele 1-5
Zentrozyt	hoch bis mittel	gering bis stark gebuchtet, tiefe Kerbe über Kern, Chromatin kondensiert bis mittelfein	basophil, teilweise sehr gering	
Sezary-Zelle	mittel	gyriform oder gefältelt	basophil	
Hochmaligne Lymphomzelle (hier DLBCL)	mittel, variabel	gering bis stark gebuchtet oder oval bis nierenförmig, aufgelockertes, (mittelfeines) Chromatin, deutliche, große Nukleolen	basophil bis tief basophil, teilweise weiter bzw. exzentrisch oder gelappt	
Lymphoblast	hoch, seltener mittel	rund bis oval bzw. gebuchtet, feines, dichtes Chromatin, Nukleolen	basophil, teilweise sehr gering	

## Besondere Situationen

## CLL mit morphologisch „typischen“ Lymphozyten

Lymphomzellen, die morphologisch nicht als solche zu erkennen sind, die aber aufgrund ihrer Zahl als pathologisch eingestuft werden müssen (Beispiel CLL aus morphologisch unauffälligen Lymphozyten), können nicht getrennt von den typischen Lymphozyten differenziert werden. Sie werden daher bei den typischen Lymphozyten mitdifferenziert, die zusammenfassende Bewertung als „V.a. Chronische Lymphatische Leukämie“ jedoch in der Kommentarzeile weitergegeben. Umgekehrt sollen CLL-Zellen, die morphologisch von den normalen Lymphozyten unterschieden werden können (z.B: Prolymphozyten oder solche mit Kerneinkerbungen oder atypischem Chromatin), in die Rubrik „atypische Lymphozyten, vermutlich neoplastisch“ differenziert werden.

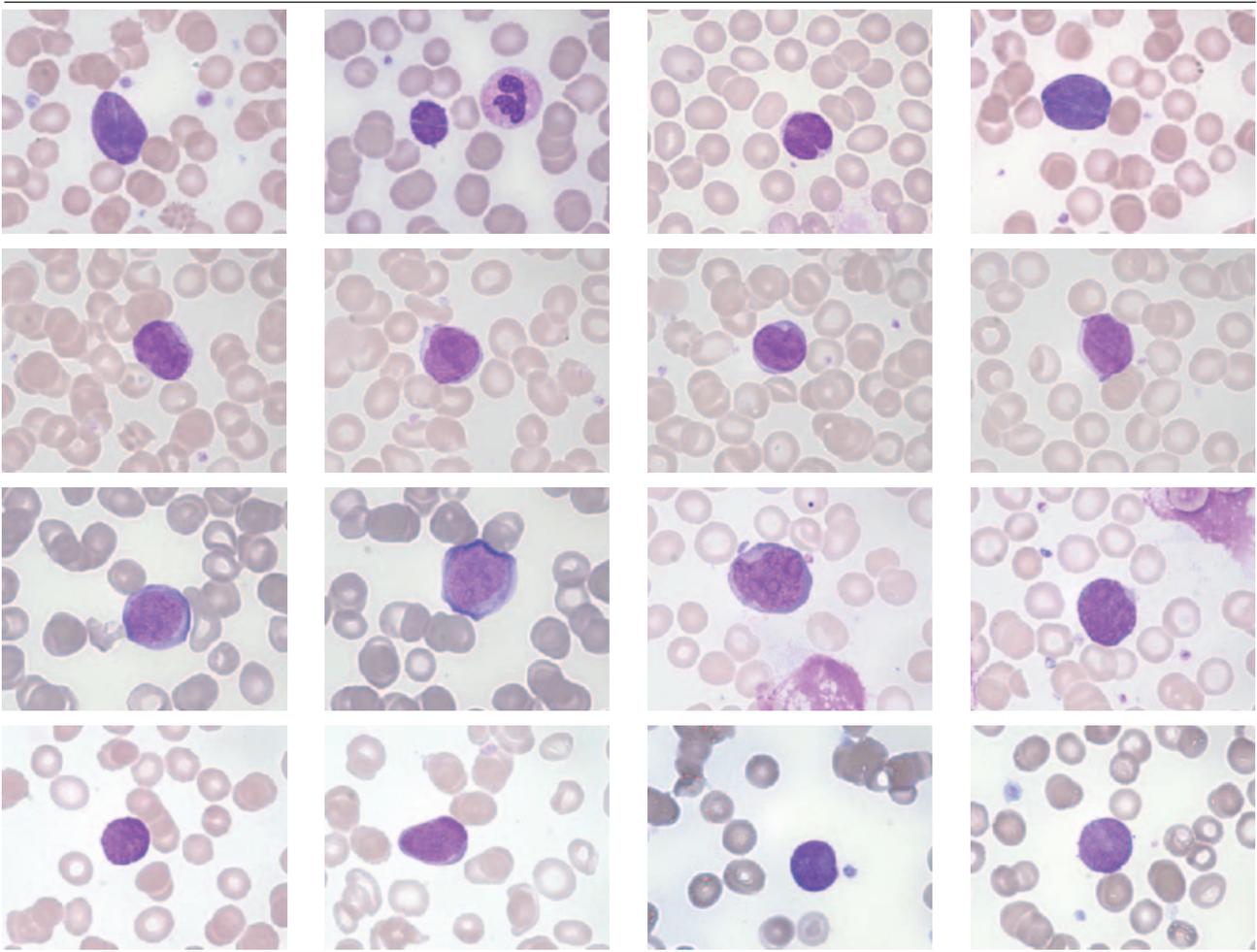
## LGL-Zellen

Wenige LGL-Zellen kommen auch in normalen Blutbildern vor. Eine absolute Vermehrung von LGL-Zellen kann sowohl Teil eines reaktiven Blutbildes sein als auch selten Ausdruck einer klonalen Erkrankung, einer LGL-Leukämie bzw. eines Lymphoms. Diese Erkrankungen gehen oft mit Zytopenien anderer Zellreihen einher. Eine relative Vermehrung von LGL-Zellen ist vor allem bei Leukopenie nach zytoreduktiver Therapie zu beobachten.

Fällt beim Differenzierungsvorgang eine Vermehrung von LGL-Zellen auf (geschätzte LGL-Zahl >10% aller Zellen), sollte diese Information weitergegeben werden. Es wird empfohlen, den Prozentsatz der LGL-Zellen und damit deren Absolutzahl in einem zweiten Differenzierungsschritt getrennt zu bestimmen und die Zellen je nach Bewertung anschließend in „atypisch, vermutlich reaktiv“ bzw. „atypisch, vermutlich neoplastisch“ oder „atypisch unklarer Dignität“ zu kategorisieren.

## Plasmazellen

Plasmazellen kommen sehr selten im Blutbild vor. Sie können reaktiver oder neoplastischer Natur sein. Sie sollten in der Kategorie „Diverse“ gezählt und im Kommentarfeld in Analogie zum üblichen Vorgehen, wenn möglich, bewertet werden.



peripheren Blut jedoch selten vorkommende lymphatische Zellen wie Plasmazellen, wie auch zunächst nicht einzuordnende Zellen. Auch alle atypischen lymphatischen Zellen unklarer Dignität sollen zunächst in die Kategorie „Diverse“ gezählt werden.

Kernschatten werden ebenfalls in eine eigene Kategorie gezählt. Kernschatten müssen immer in die Summe der zu differenzierenden Zellen (Leukozyten) einbezogen werden [4]. Kernschatten können sowohl bei Infekten vorkommen als auch bei Lymphomen (allen voran der CLL) oder bei akuten Leukämien. Sie lassen keine Diagnose zu. Die Bezeichnung „Gumprecht'sche Kernschatten“ sollte daher vermieden werden, da sie die Diagnose einer CLL suggeriert.

Andere nukleäre Zellen, die nicht zu den Leukozyten zu rechnen sind, wie kernhaltige rote Vorstufen oder Megakaryozytenkerne, werden außerhalb der Prozentsätze des Differenzialblutbildes als Anzahl der Zellen auf 100 Leukozyten angegeben.

Zur Einordnung der Lymphozytendifferenzierung in das gesamte Differenzialblutbild siehe auch Abbildung 2.

### Abschließende Bemerkungen

Die vorgelegten Empfehlungen des Arbeitskreises Laboratorium der Deutschen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie im Namen der DGHO und ÖGHO zur Terminologie der Lymphozyten sollen künftig die Grundlage für die tägliche Arbeit bilden. Die Empfehlungen haben Relevanz für die Befunderstellung, die Einrichtung von Feldbezeichnungen für Labor-EDV und Mikroskopierplätze, für die Erstellung von Arbeitsvorschriften und die Bearbeitung von Ringversuchen. Sie sind im Kontext weiterer Empfehlungen zum Thema Differenzialblutbild zu sehen. Ihre Anwendung und Erprobung soll Ausgangspunkt für die Fortführung europäischer Konsensusbestrebungen sein.

### Danksagung

Die Autoren danken den Herren Prof. emeritus Helmut Löffler, Freiburg, ehemals Universitätsklinikum Kiel und Prof. emeritus

Hermann Heimpel, Universitätsklinikum Ulm, für ihre konstruktiven Anmerkungen und die kritische Durchsicht des Manuskripts.

## Anhang

### Begriffs- und Bilddefinitionen

Die nachfolgende Liste beschreibt die häufigsten Begriffe in Wort und Bild. Sie soll als Anschauungsmaterial dienen und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Als weiteres Übungsmaterial stehen Bildatlanten in gedruckter Form [5] und im Internet zur Verfügung. Stellvertretend wird auf den „*Onkodin-Bildatlas*“, den Atlas des Europäischen Leukämie-Netzwerkes (ELN, „*An atlas of cells with consensual nomenclature by the WP10 Morphology Faculty*“) und die Sammlung der American Society of Hematology (ASH, „*ASH image bank*“) verwiesen.

Für die Zukunft ist vorgesehen, die hier verwendeten Bildbeispiele auch im Onkodin-Bildatlas zugänglich zu

machen und um ein größeres Spektrum von Fällen zu erweitern.

## Literatur

1. Zini G, Bain B, Bettelheim P, Cortez J, d'Onofrio G, Faber E. A European consensus report on blood cell identification: terminology utilized and morphological diagnosis concordance among 28 experts from 17 countries within the European LeukemiaNet network WP10, on behalf of the ELN Morphology Faculty. *Br J Haematol* 2010;151:359–64.
2. Lennert K, Feller A. *Histopathology of non-Hodgkin's Lymphomas*, 2nd ed. New York, NY: Springer, 1992.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. *WHO classification of tumours, Volume 2, IARC Press*, 2008.
4. Diem H, Binder T, Bettelheim P. Kernschatten im Blutaussstrich. *J Lab Med* 2005;29:333–4.
5. Löffler H, Rastetter J, Haferlach T. *Atlas der klinischen Hämatologie*, 6. Aufl. Springer, 2004.