

# **Hämatologie: Morphologie / Blutbild**

# Präanalytik und Analytik in der Hämatologie

# Präanalytik: Blutentnahme-Technik

## ■ Kapillarblut (Fingerstich) vs. venöses Blut

- Hk, Hb oder Ec leicht ↑
- Lc und Neutrophile 8% ↑
- Monozyten 12-100% ↑ (Kinder)
- Thrombozyten 9-32% ↑

## ■ Hämatologische Krankheiten

- Diagnose und Monitoring

Nur venöse Blutentnahmen zuverlässige Richtigkeit

# Präanalytik: Proben-Aufbewahrung

- Quantitative Effekte bei 20° C
  - Hb stabil während Tagen (Infektion!)
  - Erythrozytenschwellung (Hk und MCV ↓) ab 6h
  - Lyse mit Hk ↓ und MCHC ↓ nach 2-3 Tagen
  - Retikulozyten ↓ nach 6h
  - Leukozyten und Thrombozyten ↓ nach 1-2h
- Quantitative Effekte bei 4° C
  - HK, MCV und Retikulozyten stabil während 24h
  - Leukozytendegeneration ab 24h
- Probenhomogenität
  - 8-10x Kippen bei 20° C (!)

# Probenstabilität (IfLM / KSA)

Parameter	Stabilität
Hämoglobin	48 Stunden
Hämatokrit	6 Stunden / 24 Stunden bei 4° C
Erythrozyten	6 Stunden / 24 Stunden bei 4° C
Indices	6 Stunden / 24 Stunden bei 4° C
Leukozyten	24 Stunden
Thrombozyten	24 Stunden
Automatische Differenzierung	6 Stunden
Retikulozyten	6 Stunden
Mikroskopische Differenzierung	2 Stunden

# Analytik: Gemessene Blutwerte

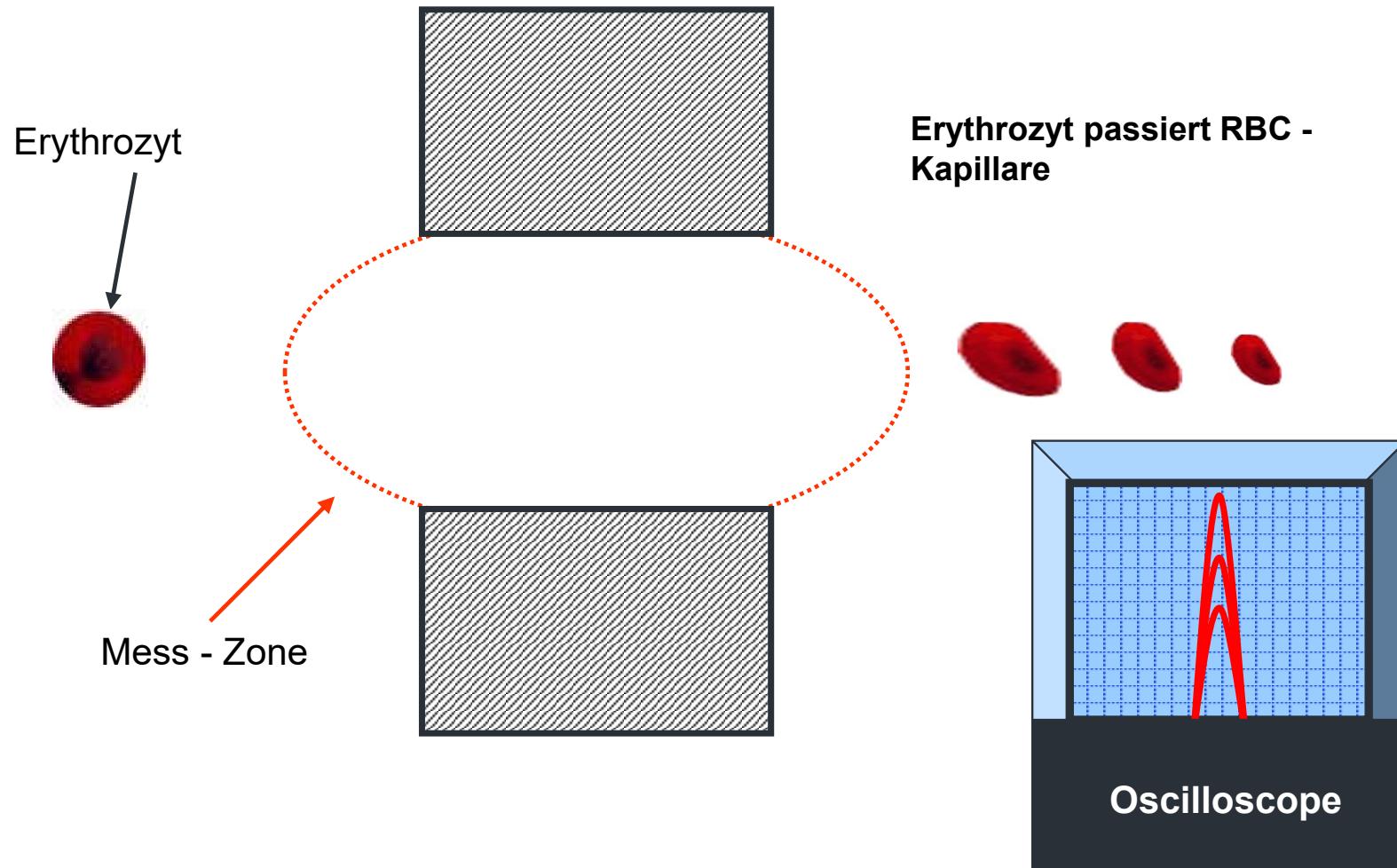
## ■ Messprinzip

- Photometrie (Cyanomethämoglobin, SLS-Methode)
- elektr. Widerstandsmessung (Impedanz)
- Durchflusszytometrie (Streulicht)
- manuelle Zellzählung

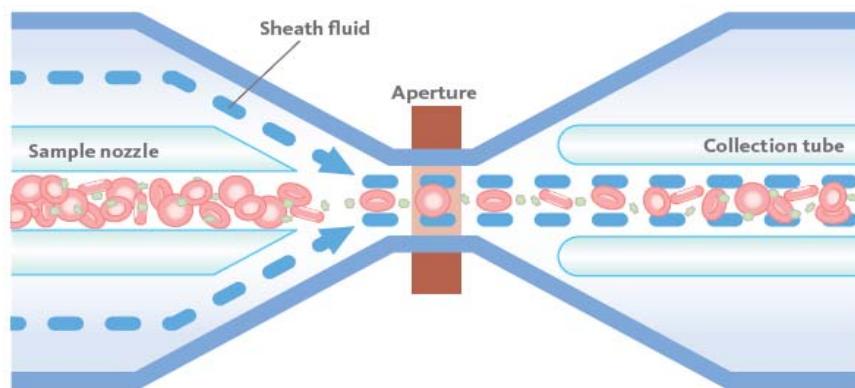
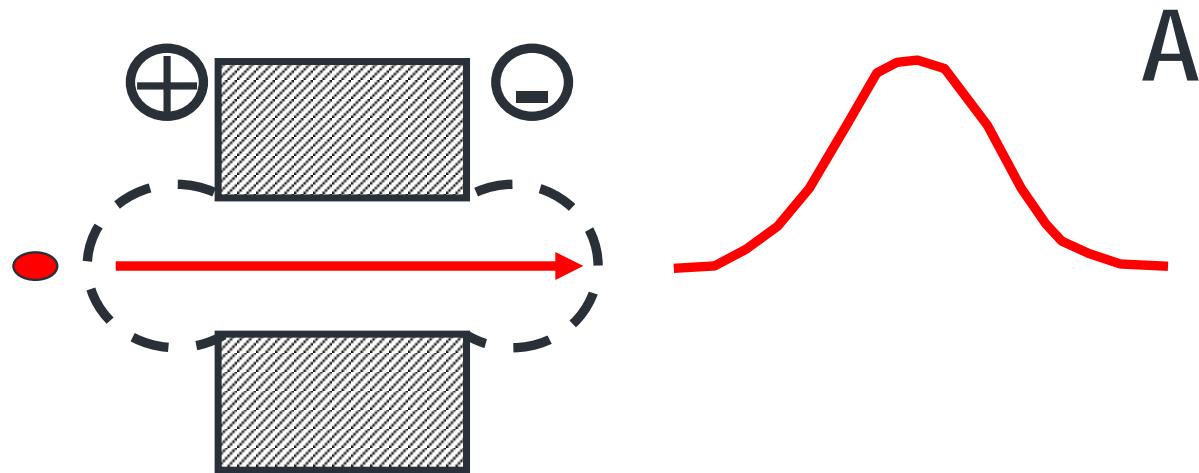
## ■ Einheiten (SI)

- Hb (g/L, g/dL)
- Hk (%, I/I)
- Erythrozyten (Tera/L,  $\times 10^{12}/L$ )
- Leukozyten (Giga/L,  $\times 10^9/L$ )
- Thrombozyten (Giga/L,  $\times 10^9/L$ )
- Histogramme (Verteilungskurven)
- Dotplots (Punktewolken)

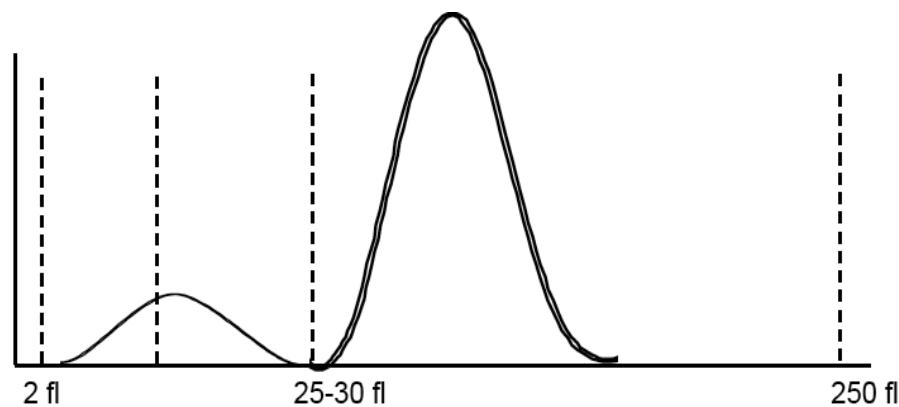
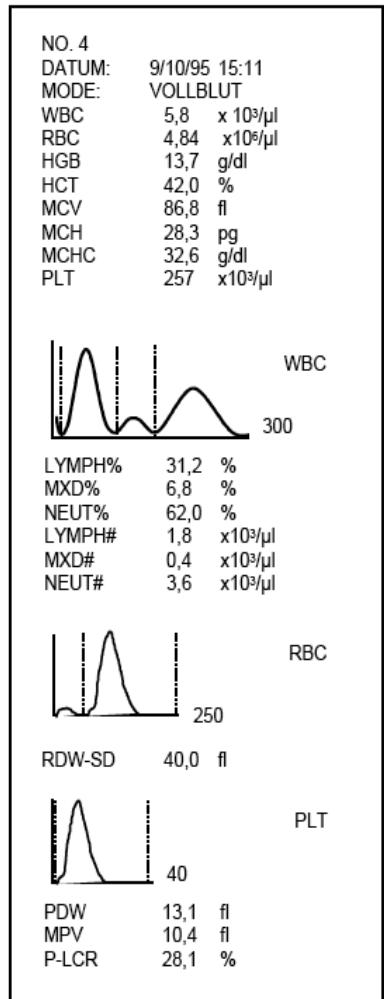
# Impedanz Messprinzip



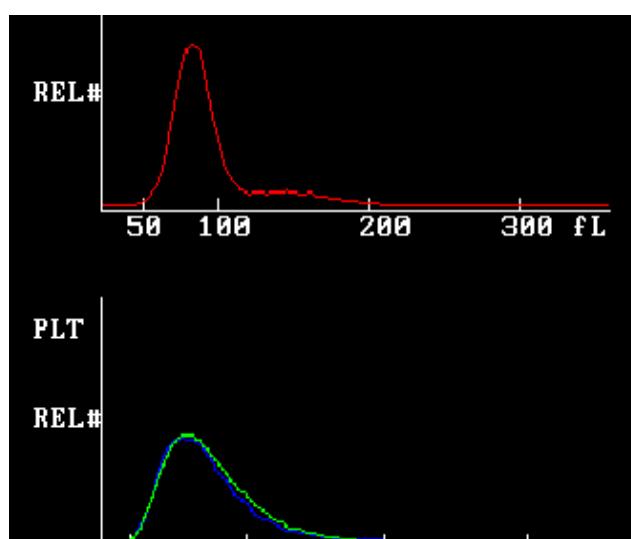
# Impulsüberwachung (Koinzidenzkorrektur)



# Normale Erythrozyten Grafiken / Impedanz

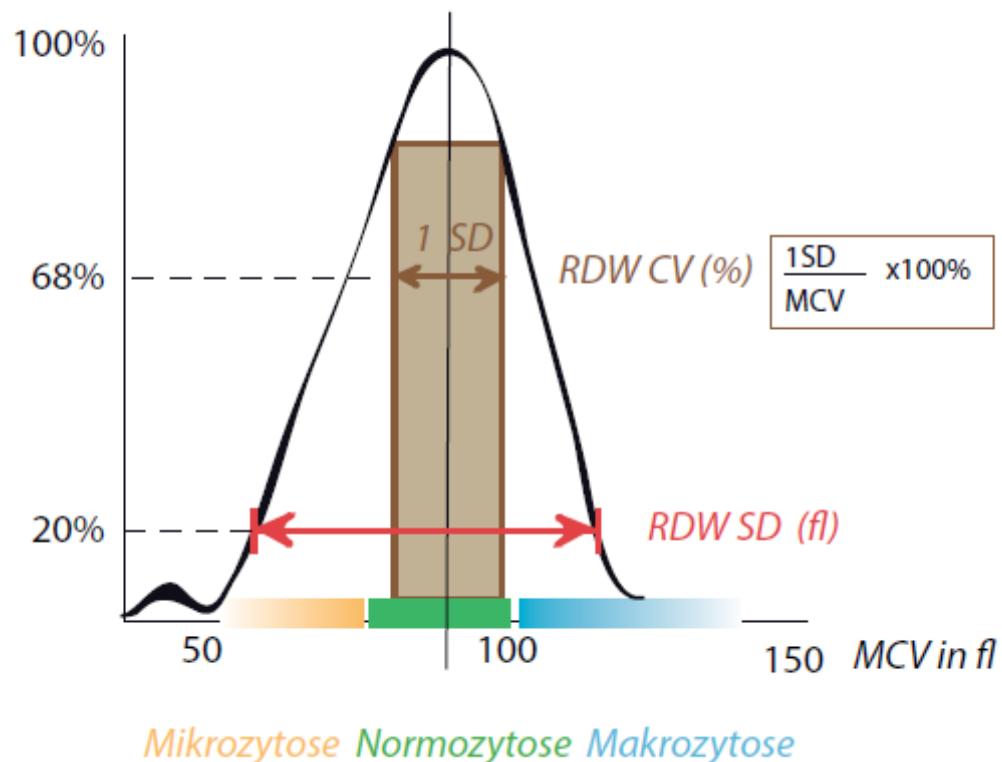


RBC



PLT

# RDW / EVB



## RDW-CV

Referenzbereich 11.5-14.5 %

Wird von allen Hämatologiegeräten

Berechnet: Formel:  $(1SD/MCV) \times 100\%$

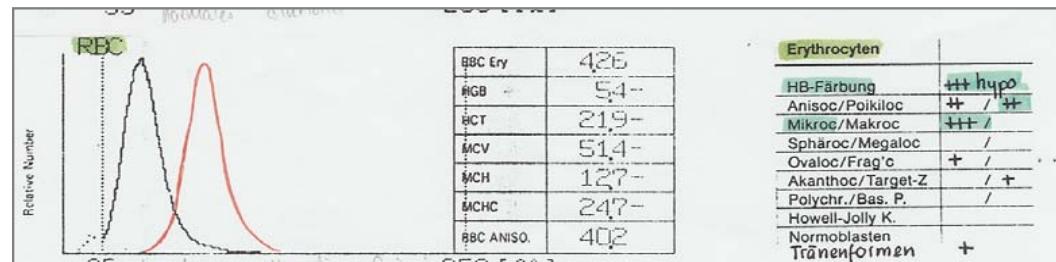
## RDW-SD

Referenzbereich 35-45 fl

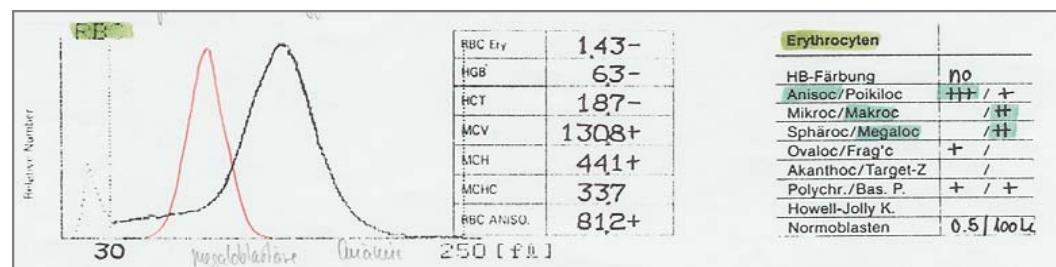
Wird nur von den Sysmex Geräten  
gemessen und zusätzlich zum RDW-CV  
angegeben.

# Erythrozyten-Histogramme

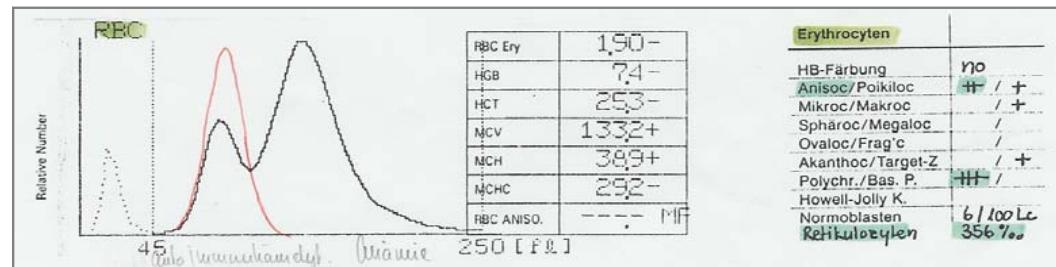
Eisenmangelanämie



Megaloblastäre Anämie



Autoimmunhämolytische Anämie



# Analytik: Errechnete Erythrozytenindizes

■ MCHC	Hb/Hk	g/dl	<32 g/dl: Hypochrom >32 g/dl: Hyperchrom
■ MCH	Hb/Ec	pg	<28 pg: Hypochrom >32 pg: Hyperchrom
■ MCV	Hk/Ec	fl	<80 fl: Mikrozytär >100 fl: Makrozytär

# Automatisiertes Blutbild mit Impedanzmessung

## ■ Vorteile

- Schnelligkeit
- Präzision = Reproduzierbarkeit ( $CV=2-7\%$ )
- niedriges Infektionsrisiko fürs Personal

## ■ Nachteile

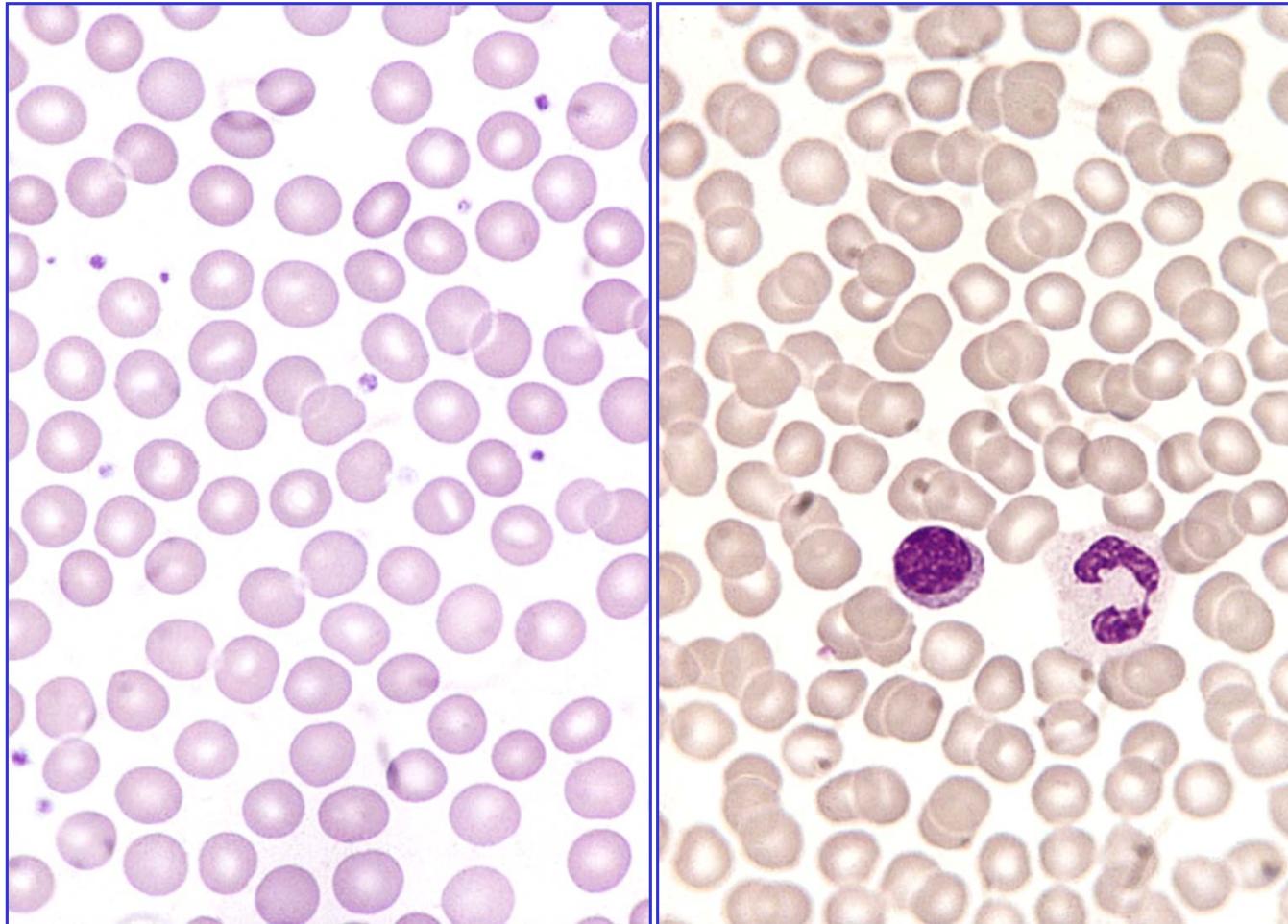
- Richtigkeit stark abhängig von Instrument/Modell
- Anschaffungskosten

# Variablen der Richtigkeit der Impedanzmessung

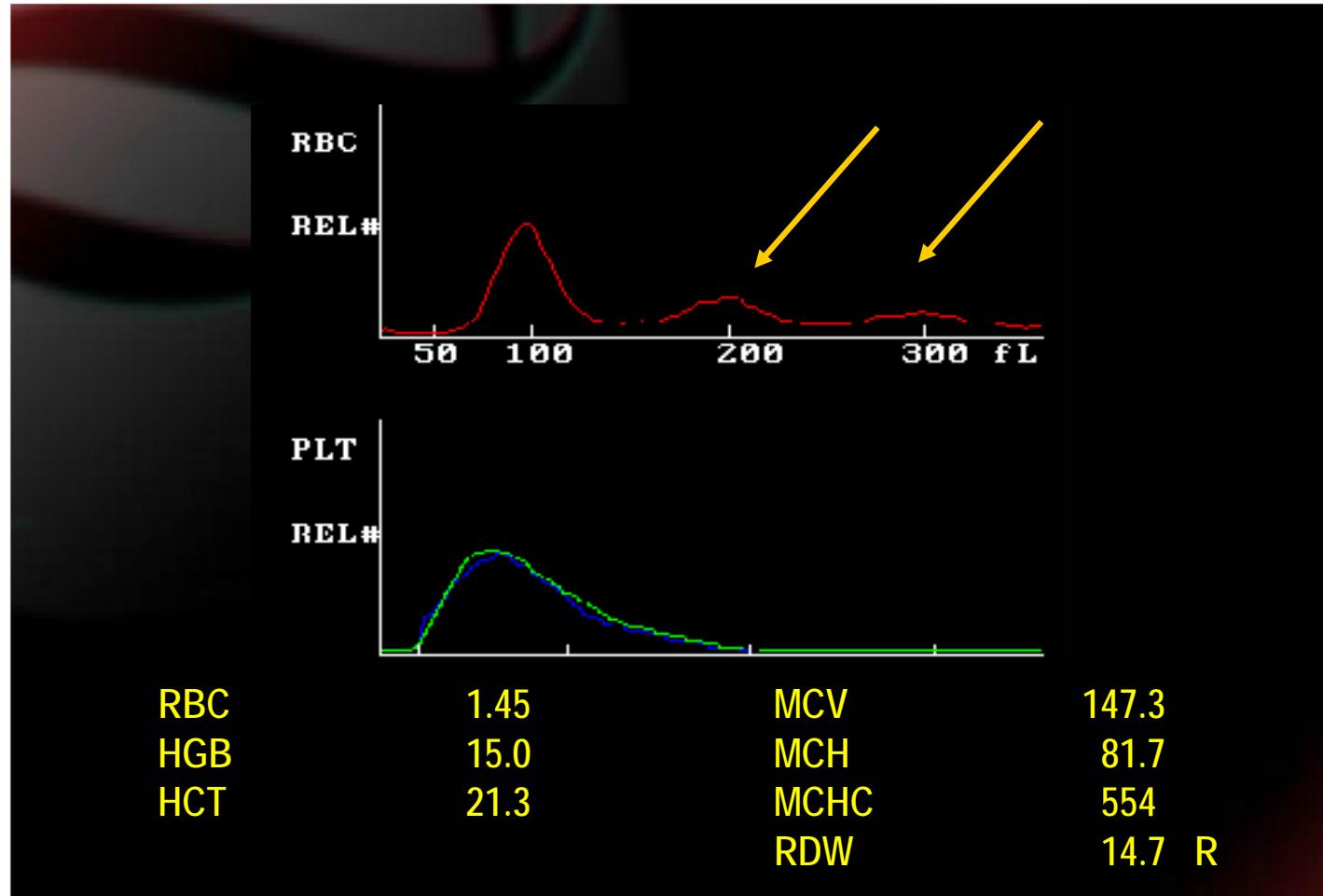
## Systematische Fehler

- bedingt durch Instrument (Koinzidenz)
  - Simultane Passage 2 oder mehr Zellen
  - Rezirkulation
  - Pulsgeneration während elektrischer 0-Spannung
- bedingt durch "reale" Partikel
  - Kälteagglutinine
  - Luftblasen
  - Lipidtropfen
  - Mikroorganismen
  - "Dreck"

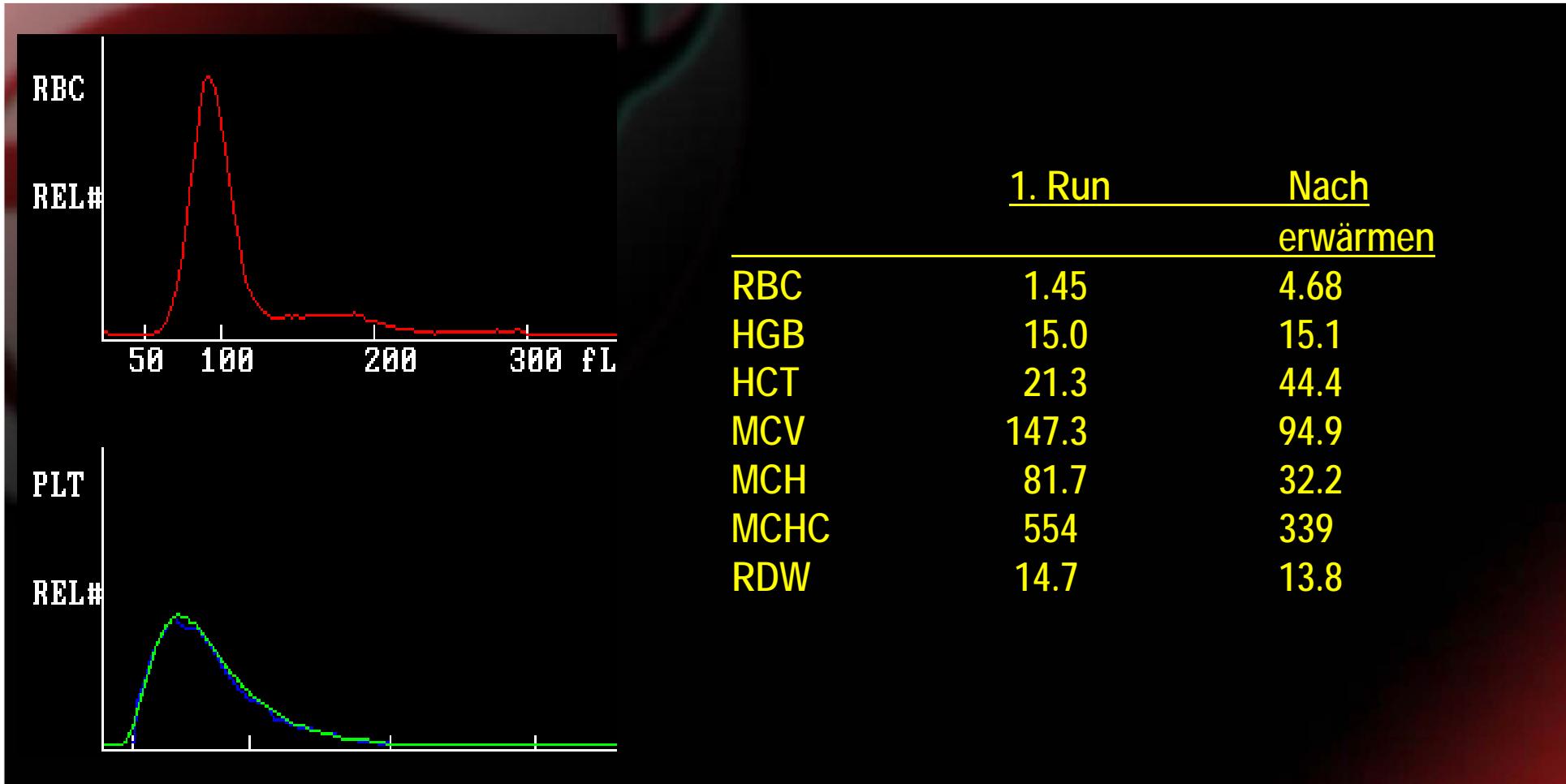
# Blutbild: normale Erythrozyten und Thrombozyten



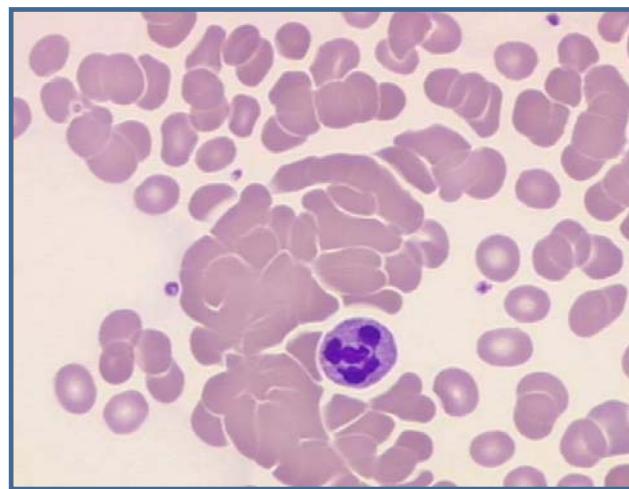
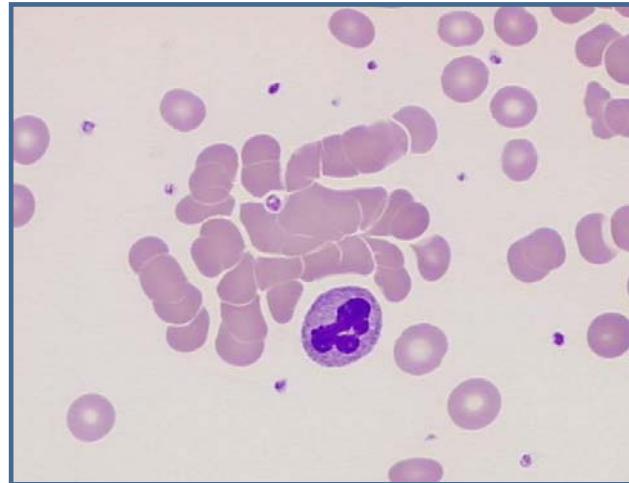
# Kälteagglutininerkrankung (CAD)



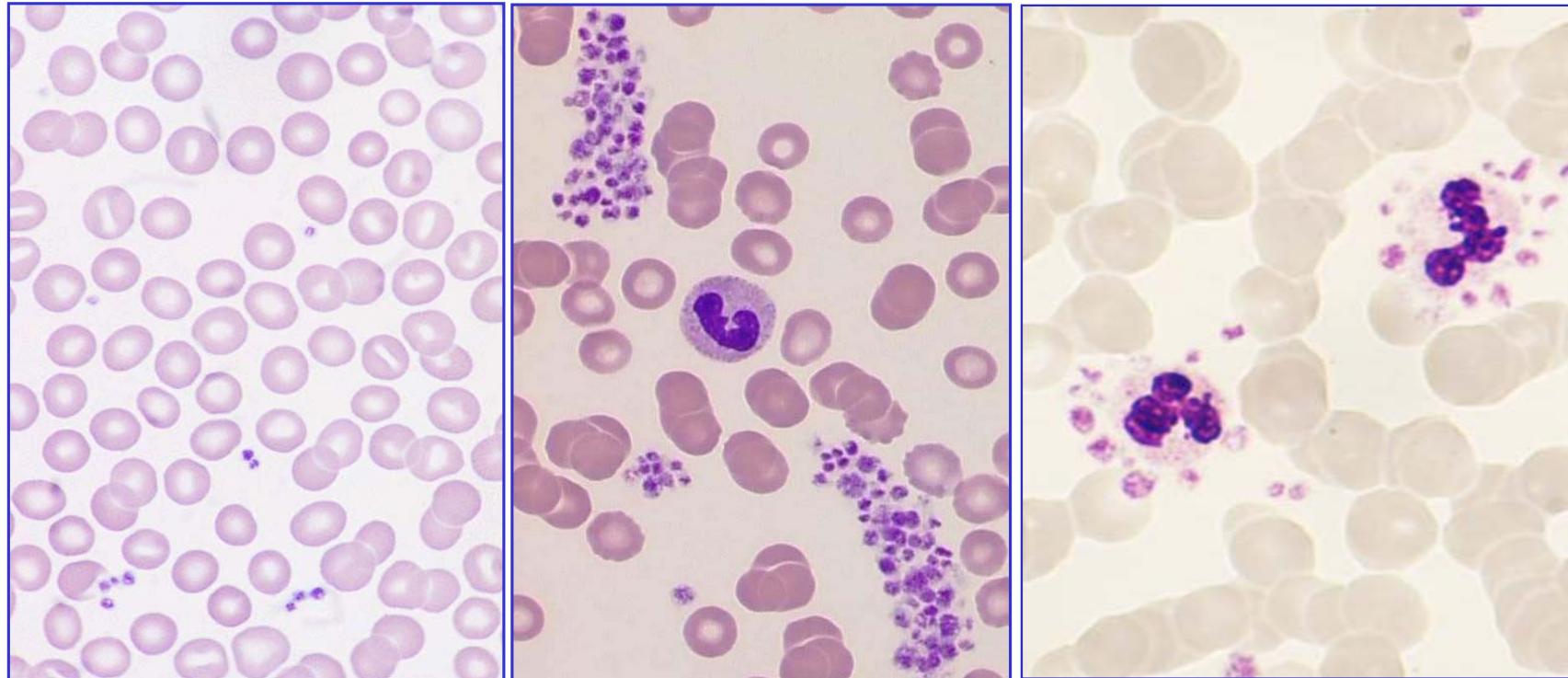
# Kälteagglutininerkrankung (CAD)



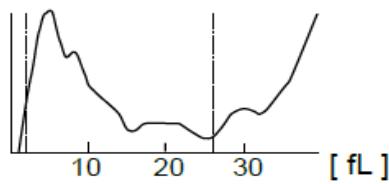
# Kälteagglutinin-Erkrankung (CAD)



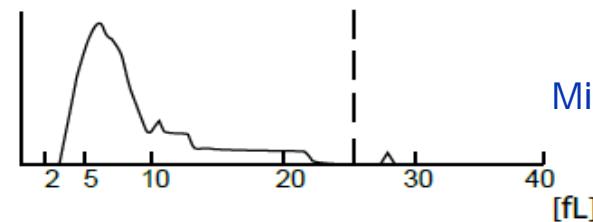
# Pseudothrombopenie



PLT

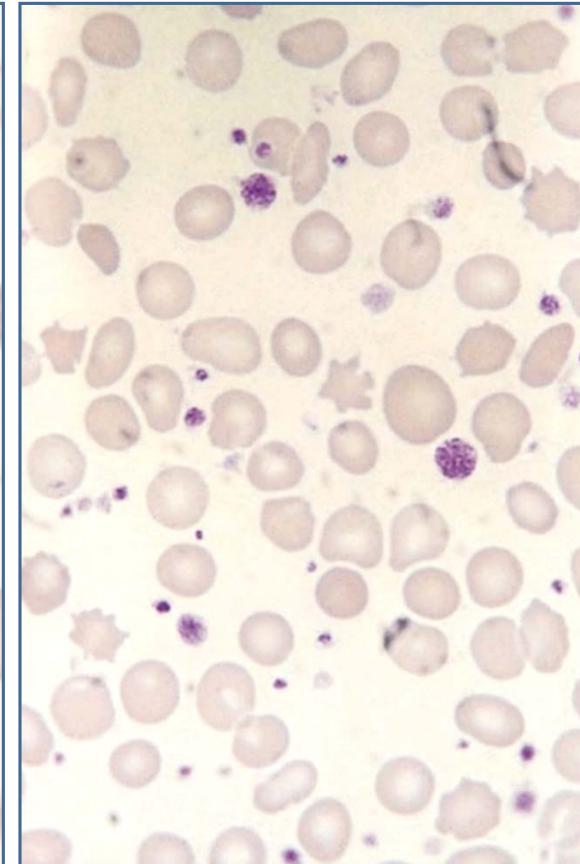
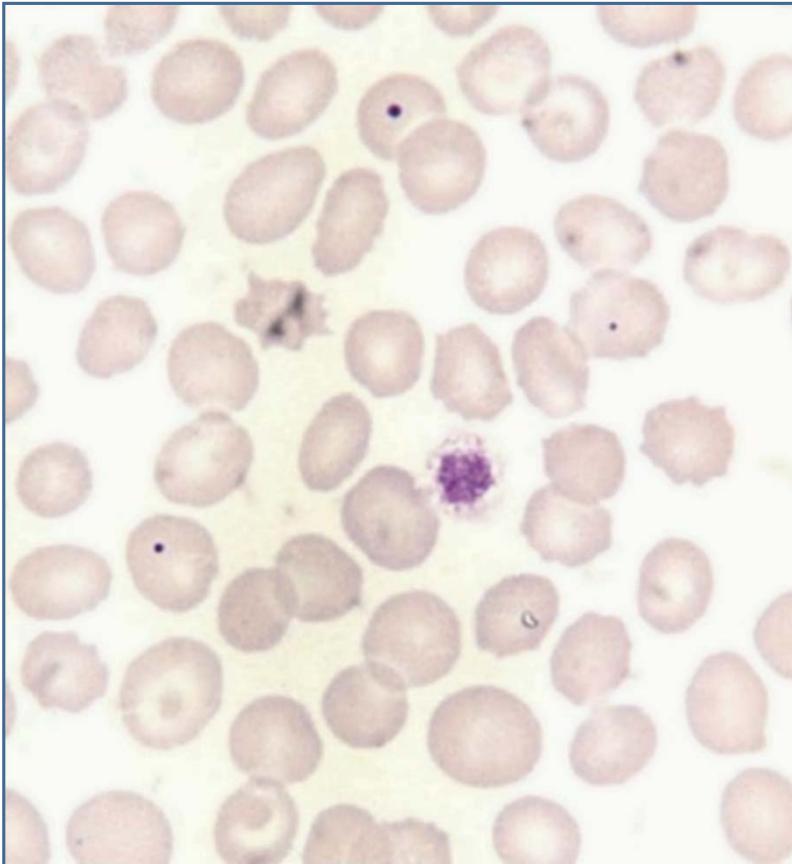


XP-300®



Microsemi®

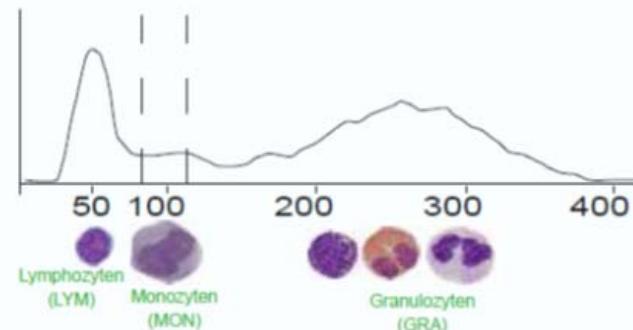
# Riesen-Thrombozyten



# Differentialblutbild

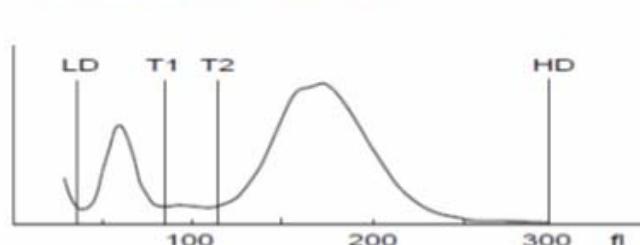
# Leukozyten

ABX Micros

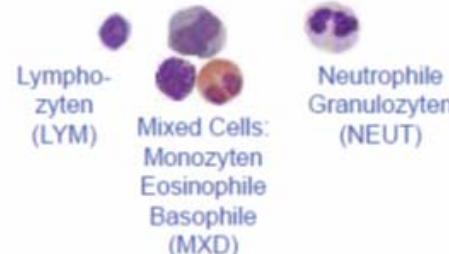


WBC :	7.8	$10^9/L$
%LYM:	46.5	%
%MON:	5.2	%
%GRA:	48.3	%
#LYM:	3.6	$10^9/L$
#MON:	0.4	$10^9/L$
#GRA:	3.8	$10^9/L$

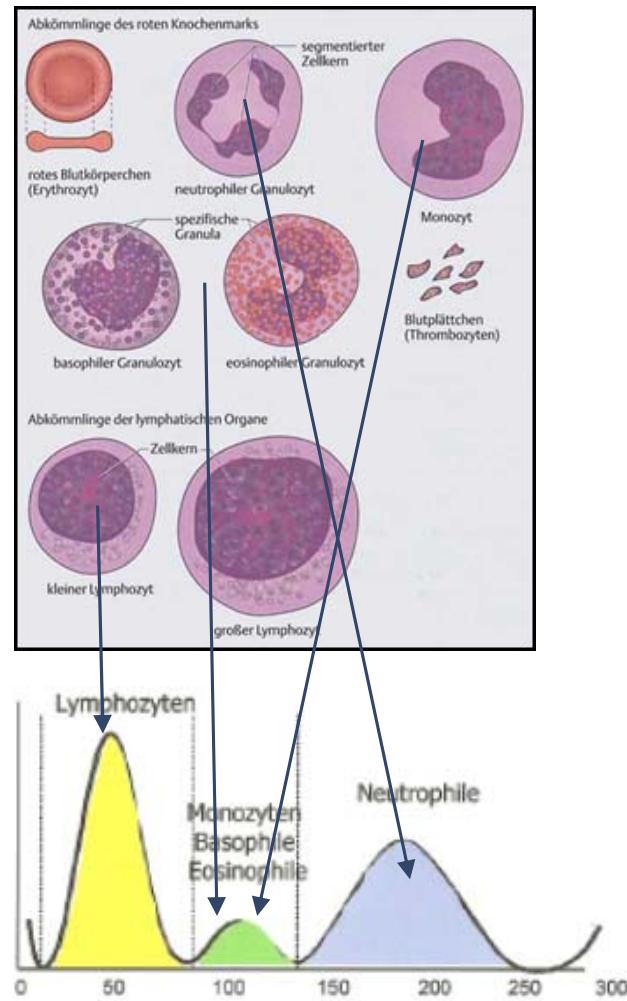
Sysmex KX-21N/PoC-H-100i



WBC	6.7	$[x10^3/\mu L]$
LYM%	28.3	[%]
MXD%	17.4	[%]
NEUT%	54.3	[%]
LYM#	1.9	$[x10^3/\mu L]$
MXD#	1.2	$[x10^3/\mu L]$
NEUT#	3.6	$[x10^3/\mu L]$



# 3-Part Differentialblutbild

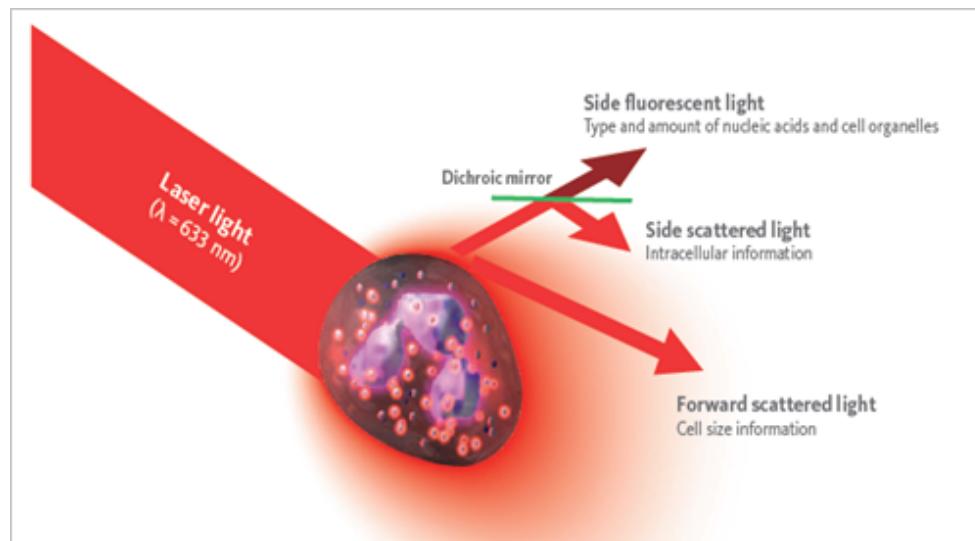


Zellvolumen in fl

Lymphozyten	30 - 80
Monozyten	60 - 120
Basophile	70 - 130
Eosinophile	80 - 140
Neutrophile	120 - 250

# Analytik: 5-Part Differentialblutbild

- maschinelle Differenzierung
  - durchflusszytometrische Differenzierung nach Grösse, Granularität, ev. Peroxydaseaktivität
  - Blutbildautomaten mit 5-6 Leukozytensubpopulationen

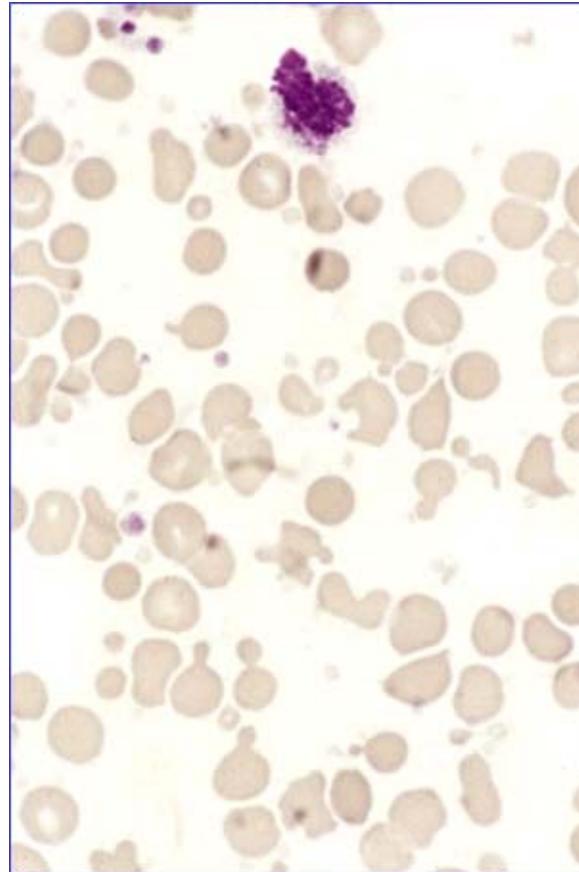
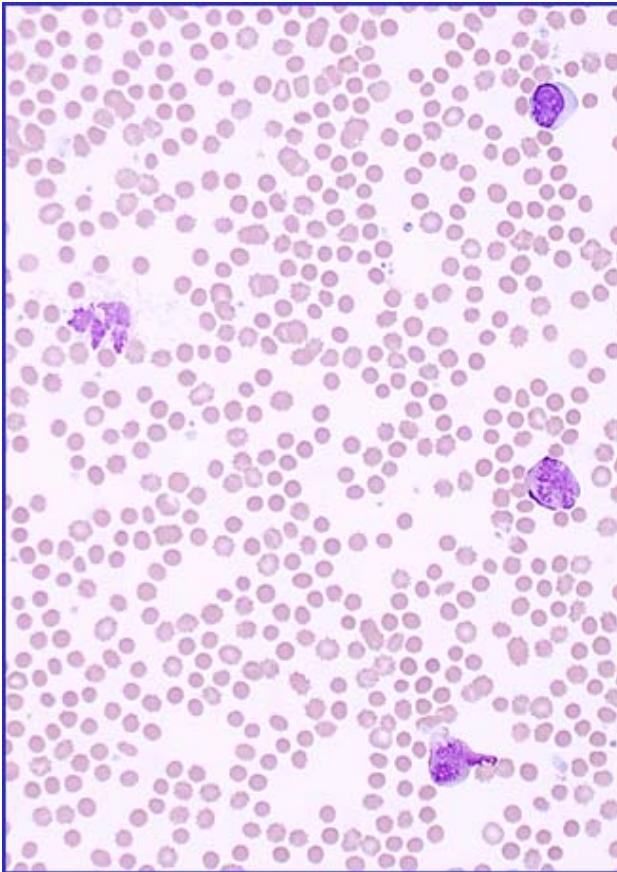


- manuelle Differenzierung
  - mikroskopische Differenzierung

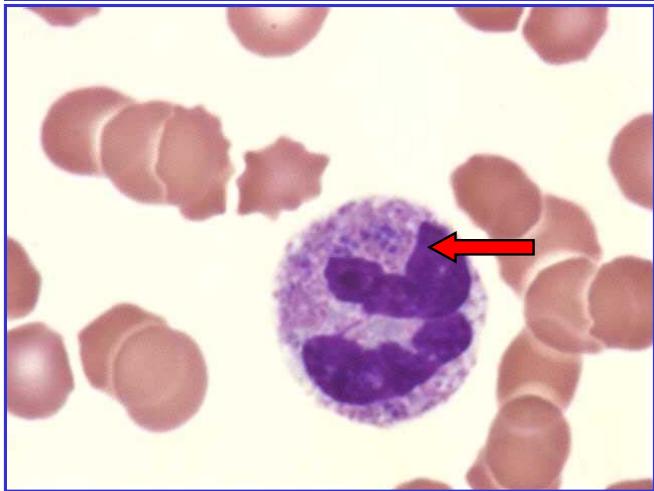
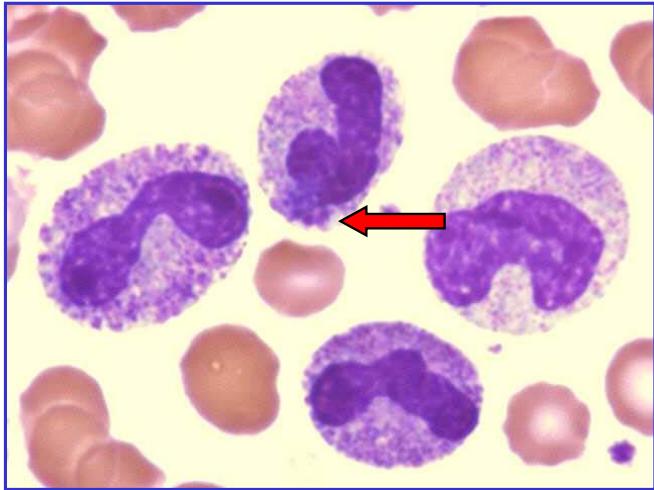
# Beispiele

# Präanalytik: Proben-Aufbewahrung

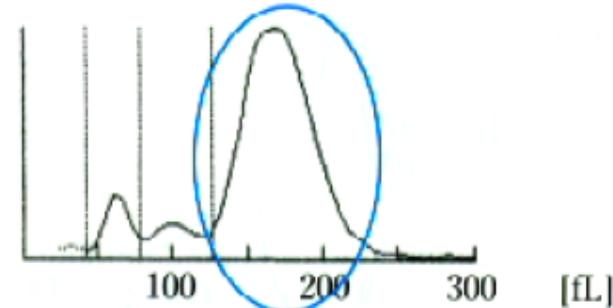
- Qualitative Effekte (Alterungsartefakte)



# Toxisches Blutbild

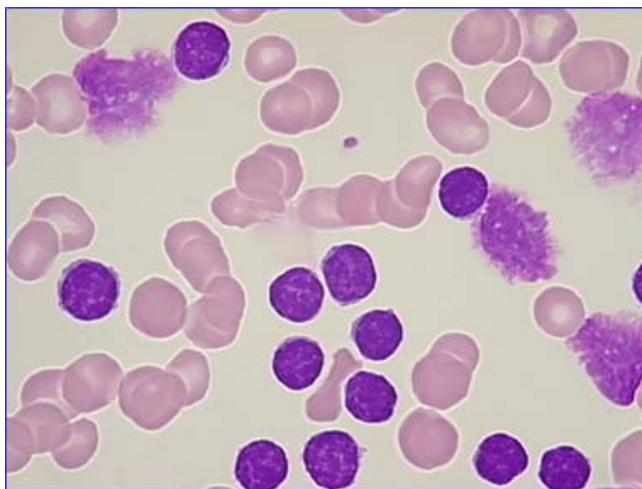
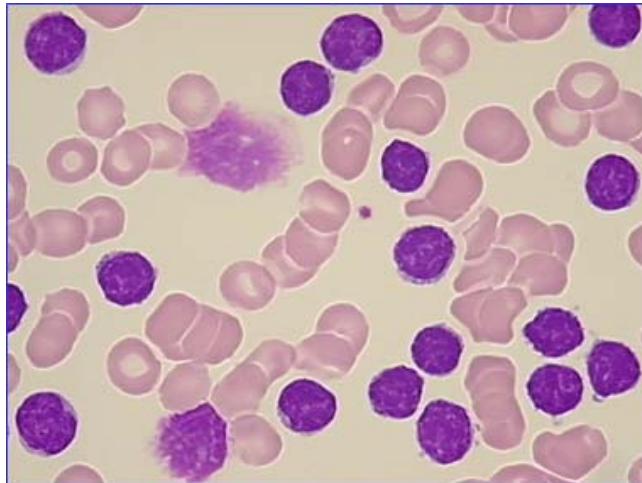


WBC-Histogramm

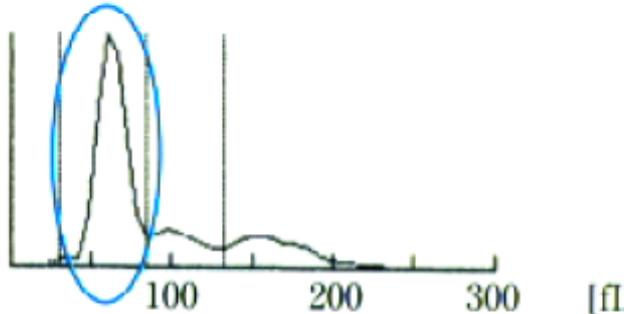


Messwerte		Man. Differentialblutbild	
WBC	$+ 23.8 \times 10^9/L$	Stab	8 %
LYM%	8.1%	Seg	77 %
MXD%	7.9%	Lymph	7 %
NEUT%	84.0%	Mono	7 %
		Eo	1 %
		Baso	0 %

# Chronisch Lymphozytäre Leukämie (CLL)



WBC-Histogramm



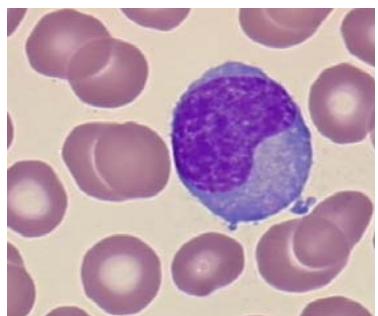
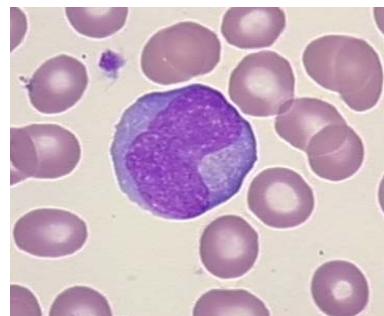
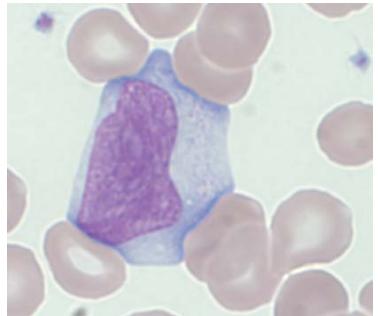
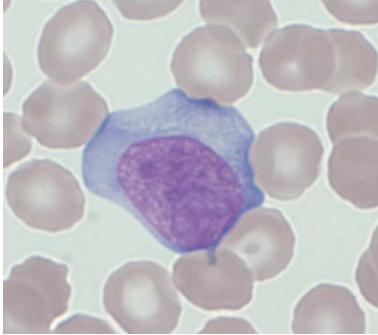
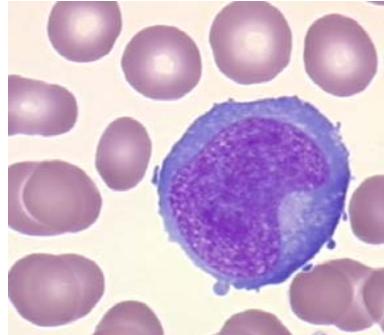
## Messwerte

WBC	$7.9 \times 10^9/L$
LYM%	+ 64.7%
MXD%	15.8%
NEUT%	- 19.5%

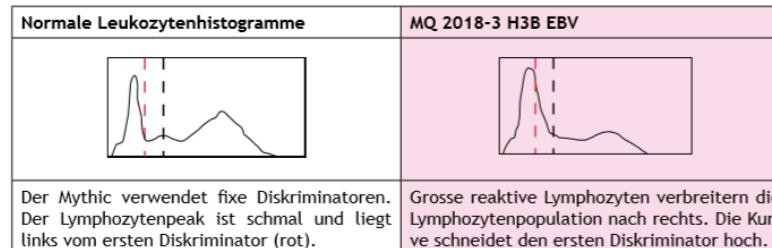
## Man. Differentialblutbild

Stab	4 %
Seg	20 %
Lymph	64 %
Mono	4 %
Eo	5 %
Baso	0 %
Aty-Lym	3 %

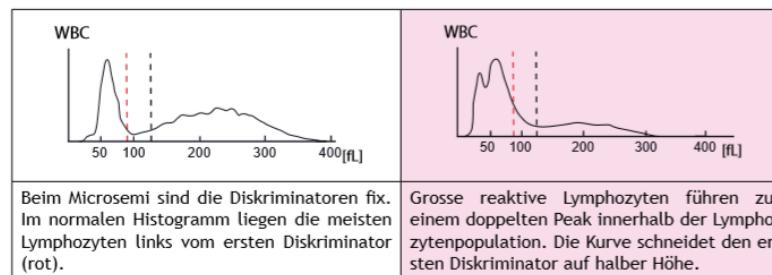
# Atypische Lymphozyten (reakтив)



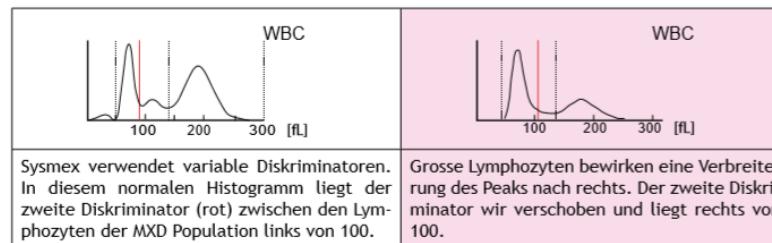
Orphee Mythic (3-Part Diff)



ABX Microsemi (3-Part Diff)

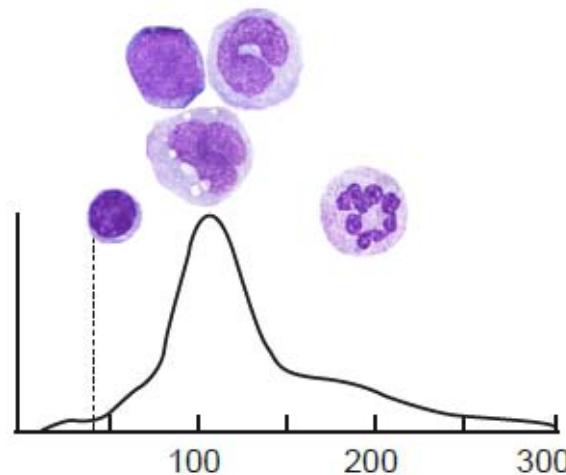
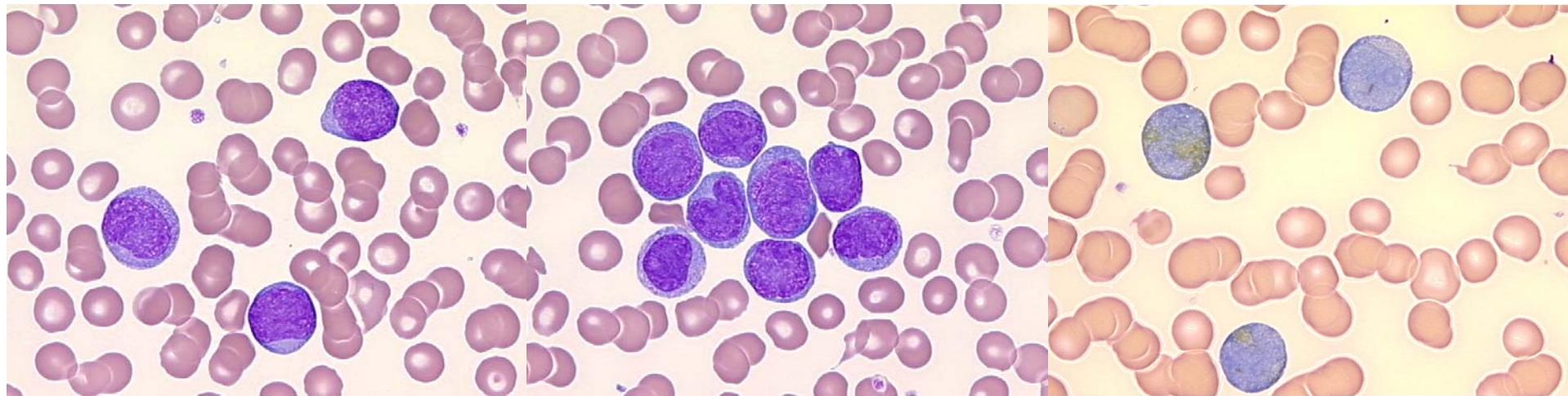


Sysmex XP300 (3-Part Diff)



[https://www.mqzh.ch/cm/images/mq20183/pdf/bph2018\\_3\\_d.pdf](https://www.mqzh.ch/cm/images/mq20183/pdf/bph2018_3_d.pdf)  
MQ 2018-3 H3B EBV

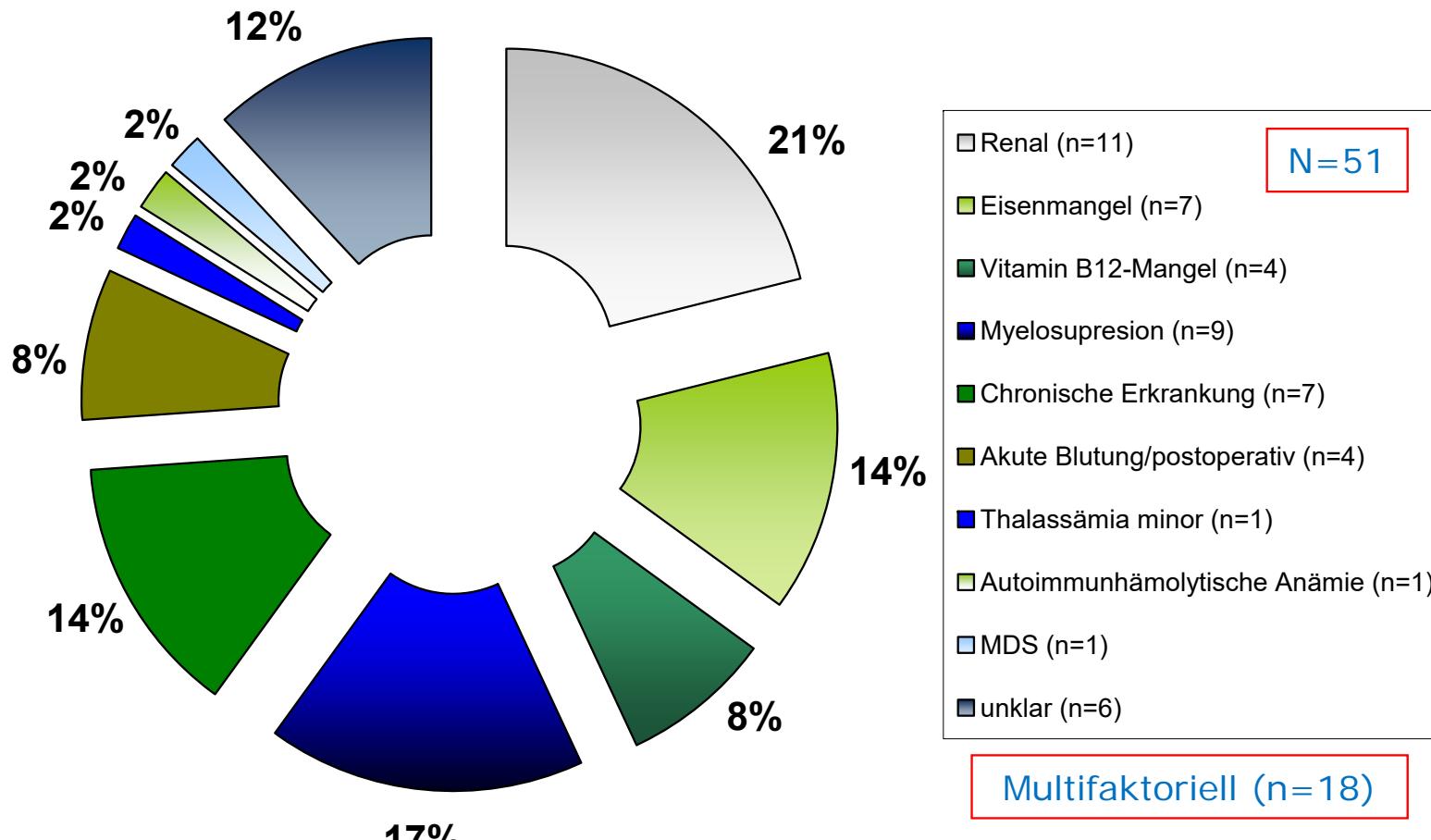
# AML: myeloische Blasten



Blickpunkt Hämatologie MQZH 2017-02

# Anämien

# Häufigkeit der Anämieursachen in der Praxis



Merlo CM, et. al. Prävalenz und Ursachen von Anämien in einer städtischen Hausarztpraxis. Praxis 2008

# Anämien - Definition

- Eine Anämie liegt vor, wenn die Erythrozytenmasse im peripheren Blut insuffizient ist, um die Sauerstoff adäquat zum peripheren Gewebe zu transportieren. **CAVE:** schwierig zu bestimmen (nuklearmedizinische Methoden)
- Surrogatmarker:

## WHO-Grenzwerte für Anämie

Männer

**Hämoglobin (g/l)**

<130

Frauen

<120

Schwangere & Kinder (6 Mt. und 6 J.)

<110

## Referenzwerte KSA

Hämoglobin (g/l)

## Männer

## Frauen

130 – 169

120 – 152

Hämatokrit (l/l)

0.395 – 0.505

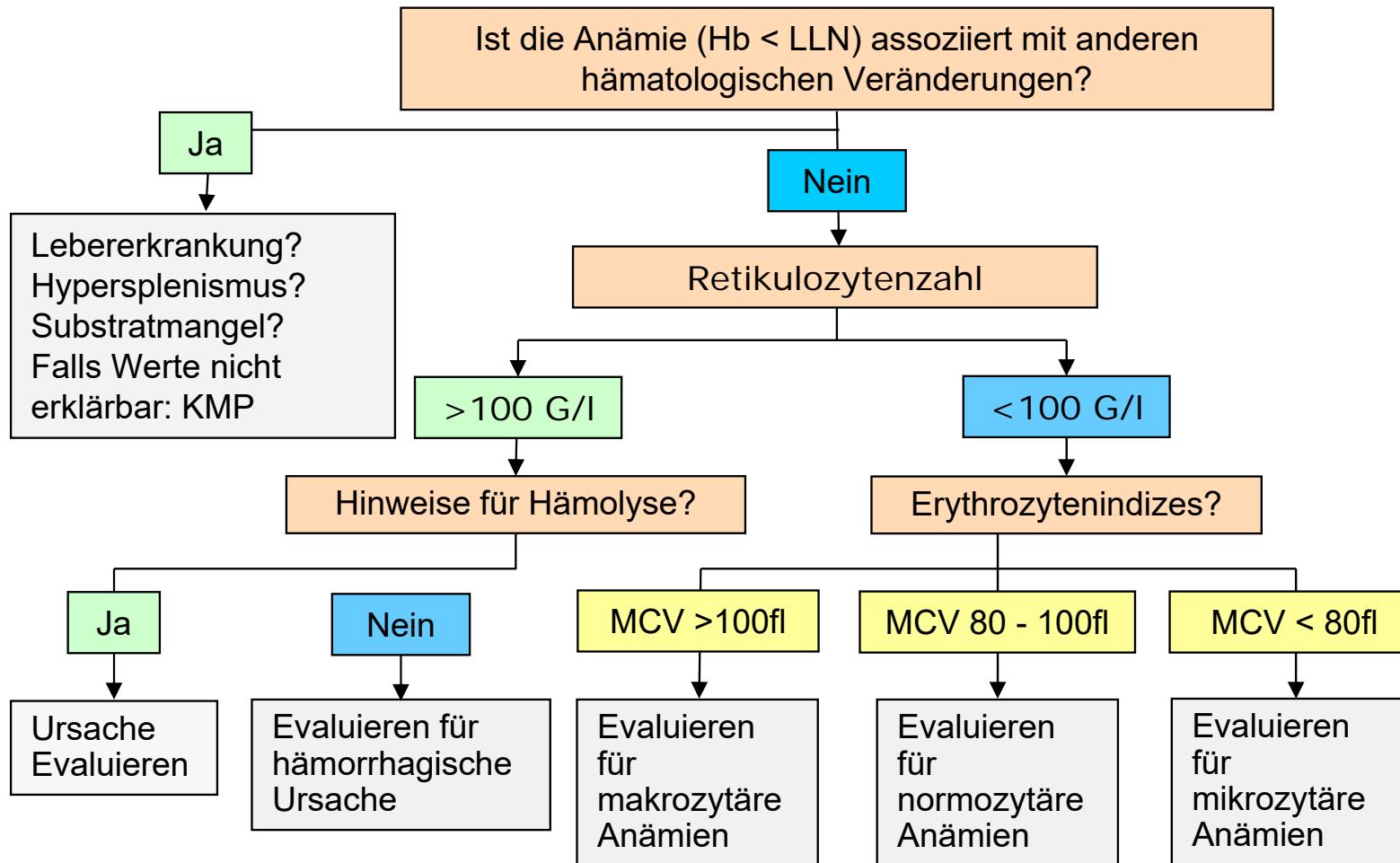
0.355 – 0.455

Erythrozytenzahl (T/l)

4.30 – 5.75

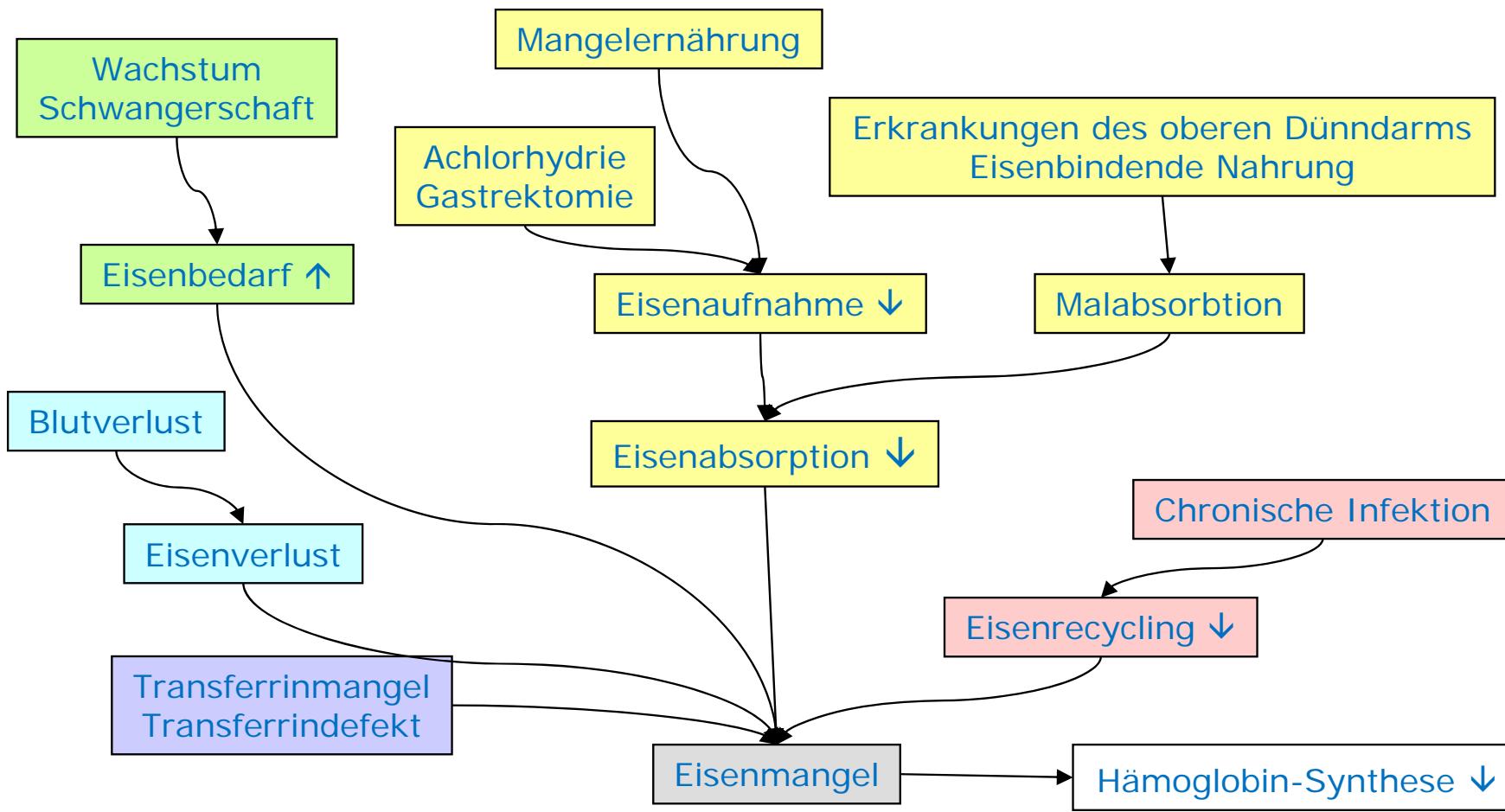
3.90 – 5.20

# Diagnostischer Algorithmus bei Anämien



# Mikrozytäre Anämien – Anämie bei Eisenmangel

# Ursachen eines Eisenmangels



Silbernagel, 1998

# Eisenmangelanämie – Symptome und mögliche Folgen

## Immunsystem

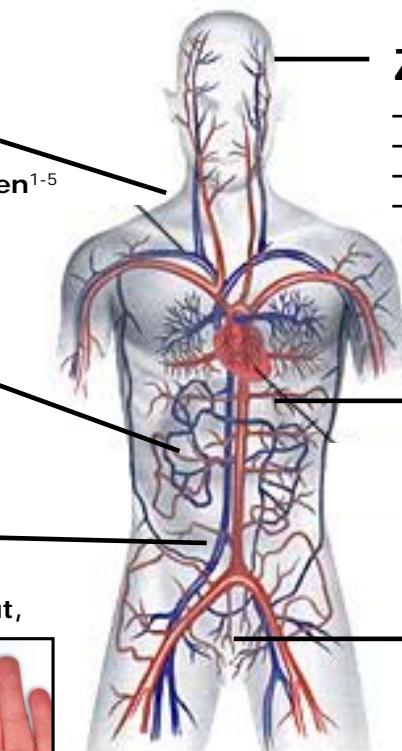
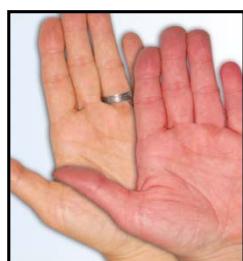
- beeinträchtigte Funktion der T-Zellen und Makrophagen<sup>1-5</sup>
- ⇒ Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen<sup>5,6</sup>

## Verdauungstrakt

- Appetitlosigkeit
- Übelkeit

## Gefäßsystem

- niedrige Körpertemperatur
- Blässe von Haut, Schleimhaut, Konjunktiven



## ZNS

- Schwindel
- Depression
- beeinträchtigtes Wahrnehmungsvermögen
- reduzierte mentale Leistung<sup>6</sup> / Konzentrationsprobleme<sup>8</sup>

## Herz- und Atmungssystem

- Dyspnoe
- Tachykardie und Herzklopfen
- Risiko eines Herzversagens

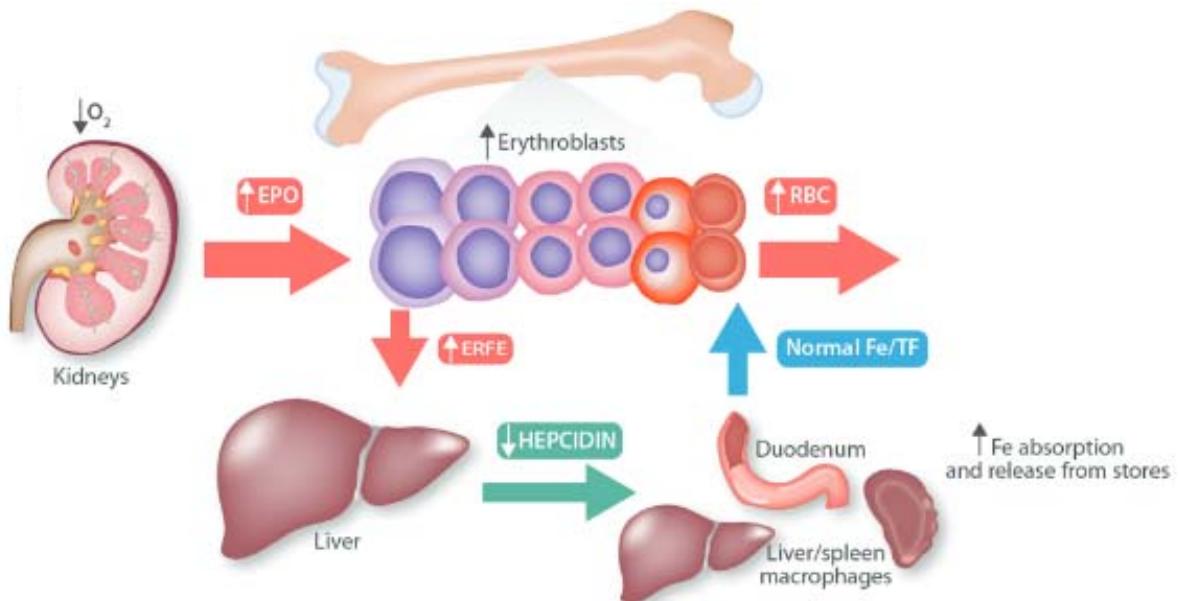
## Genitaltrakt

- Menstruationsprobleme
- Libidoverlust

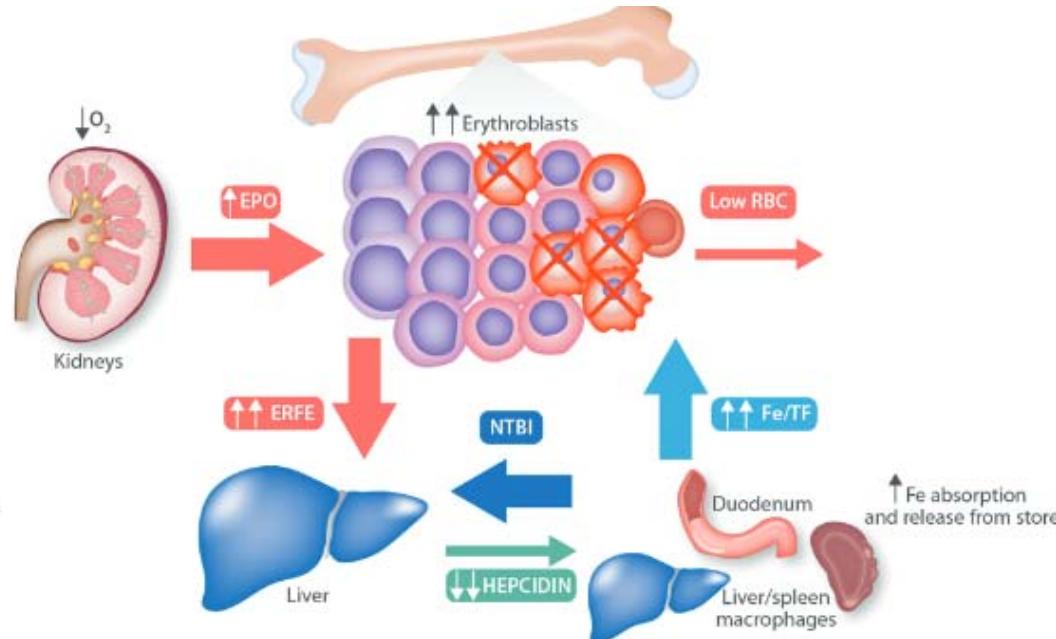
<sup>1</sup> Bokemeyer C et al., 2007. <sup>2</sup> Brock JH. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2 (1999), 507-10. <sup>3</sup> Bullen JJ et Griffiths E. Iron and Infection. Ed. Wiley (1999), 289-325. <sup>4</sup> Macdougall LG et al. J Pediatr 86 (1975), 833-43. <sup>5</sup> Ahluwalia N et al. Am J Clin Nutr 79 (2004), 516-21. <sup>6</sup> Breymann, C. Leading Opinions – Medizin für die Frau 2 (2008).

# Eisenstoffwechsel

## Anemia with effective erythropoiesis



## Anemia with ineffective erythropoiesis



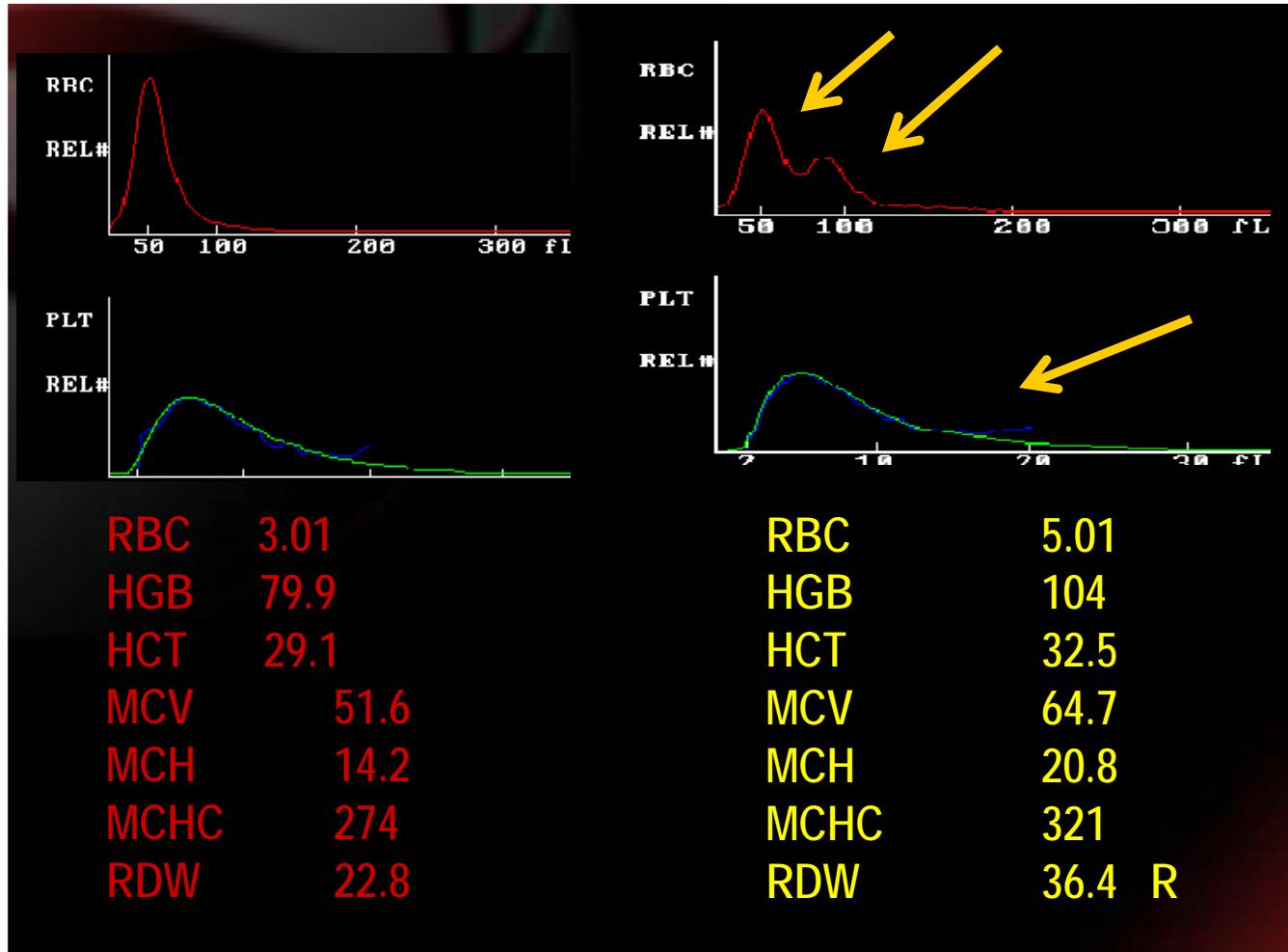
Coffey R, Ganz T. Erythroferrone: An Erythroid Regulator of Hepcidin and Iron Metabolism. *Hemisphere*. 2018 Mar 28;2(2):e35 (modif.)  
Britton RS, Leicester KL, Bacon BR. Iron toxicity and chelation therapy. *Int J Hematol*. 2002 Oct;76(3):219-28.

# Eisenstoffwechsel

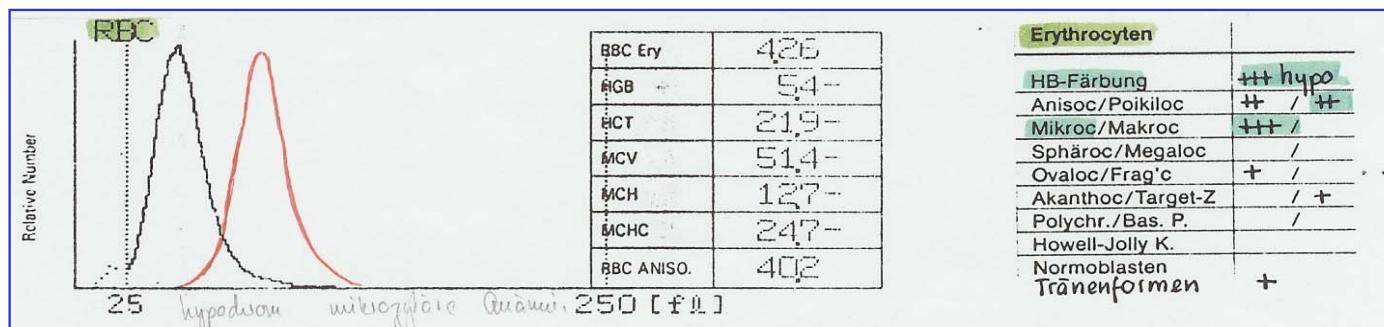
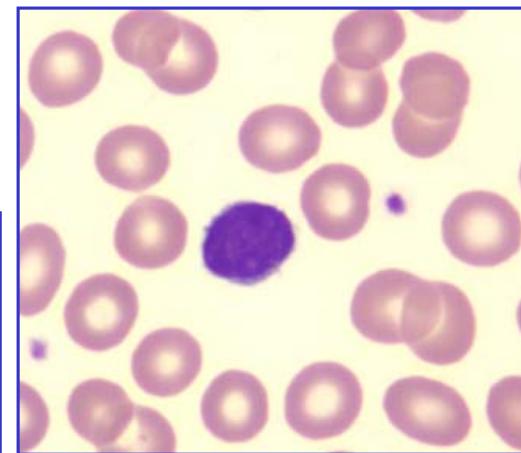
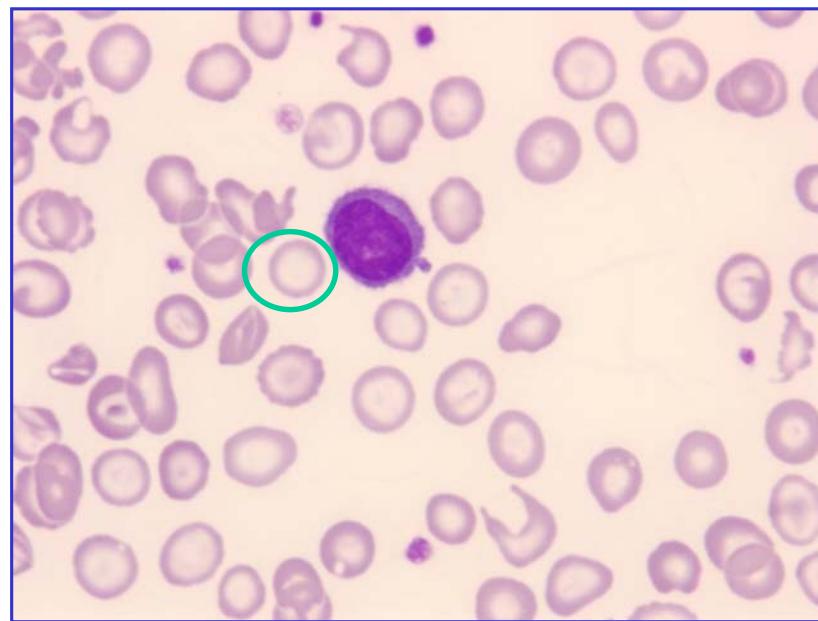
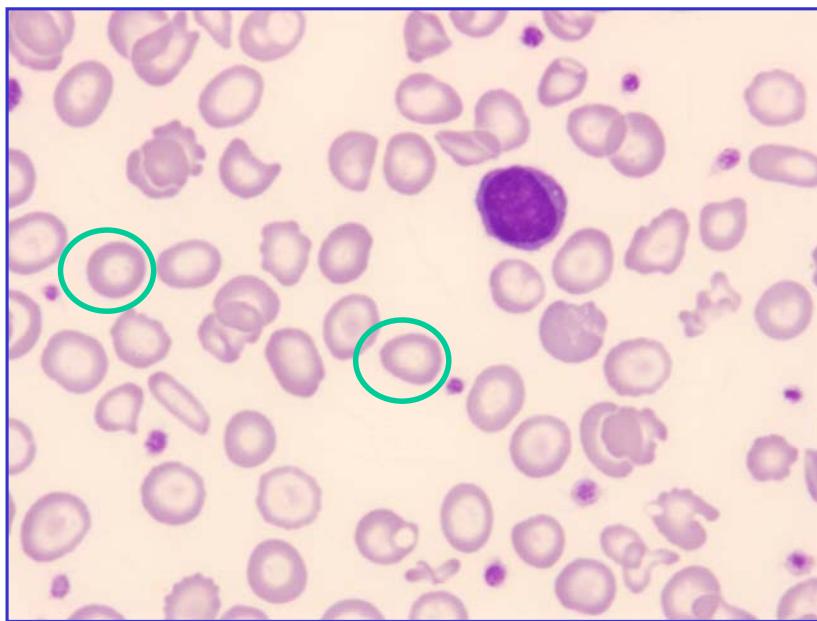
# Diagnose und Differentialdiagnose

	Eisenmangel			Anämie bei chron. Erkrank.	Thalassaemia minor
	Stadium I	Stadium II	Stadium III		
KM-Hämosiderin	0	0	0	↑ - n	↑ - n
KM-Sideroblasten	n	↓	↓	↓	n
Eisen	n	n - ↓	↓	↓	n
Transferrin	n	↑	↑	n - ↓	n
TfS	n	↓	↓	n - ↓	n
Ferritin	↓	↓	↓	↑ - n	n - ↑
ZnPP	n	↑	↑↑	↑	n (-↑)
sTfR	n	↑	↑↑	n - ↓	n (-↑)
Hämoglobin	n	n	↓	↓	↓ - n
MCV	n	n	↓	n - ↓	↓
MCH	n	n	↓	n - ↓	↓
RDW	n	n	↑	n	n
Hepcidin	n	n - ↓	↓	↑	n
Hypo%	n	↓	↓	↓ - n	↓↓
Ret-He	n	↓	↓	↓	↓↓
CHr	n	↓	↓	↓	↓↓

# Eisenmangel Anämie



# Eisenmangel Anämie



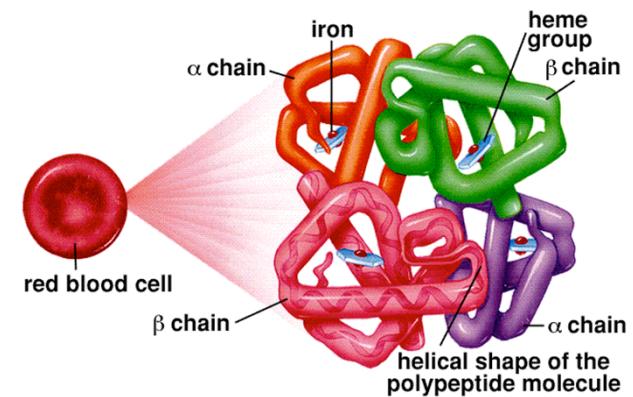
# Therapie

- Ernährungsumstellung
- Perorale Eisensubstitution
- Intravenöse Eisensubstitution

# Mikrozytäre Anämien – Hämoglobinopathien / Thalassämien

# Hämoglobinopathien

- 3% der Weltbevölkerung sind Träger
- In der Schweiz leben 50'000 betroffene Menschen
- 200 – 300 mit schweren Hämoglobinopathien
- Gehört zu den häufigsten monogenetischen Erbkrankheiten
- (Meist) rezessiv vererbt
- Heterogene Gruppe von genetischen Erkrankungen
  - Thalassämie: quantitative Verminderung der Hämoglobinsynthese (alpha-/beta-Thal.)
  - Abnormales Hämoglobin: qualitative strukturelle Veränderung des Hämoglobins
- Schweregrade der Thalassämien:
  - Major: sehr schwer, häufig Transfusionen, Eisenüberladung
  - Intermedia: Zwischenformen
  - Minor: meist asymptatisch



Huber A et al, Swiss medical forum, 2004

# Thalassämien - Therapie

## ■ Minorformen

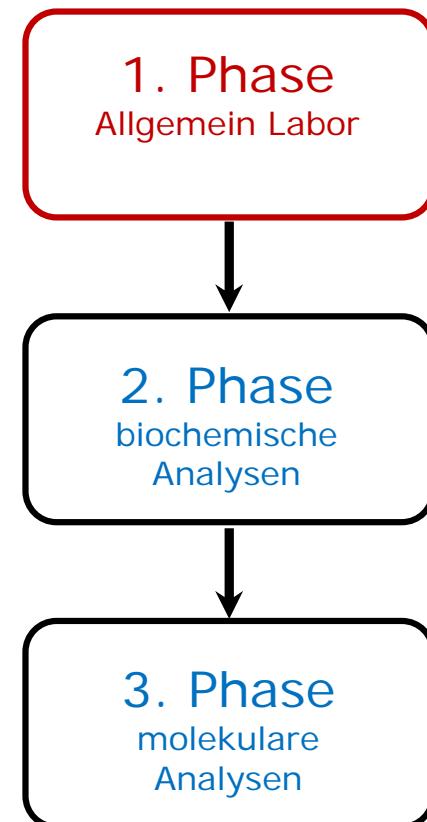
- Meistens keine besondere Behandlung notwendig
- Kein Eisen!! Ausser bei nachgewiesenen Eisenmangel

## ■ Majorformen

- Sehr aufwändig
- EC-Transfusionen in Kombination mit Eisenmobilisation
- Splenektomie
- Allogene Stammzelltransplantation

# Diagnostischer Algorithmus

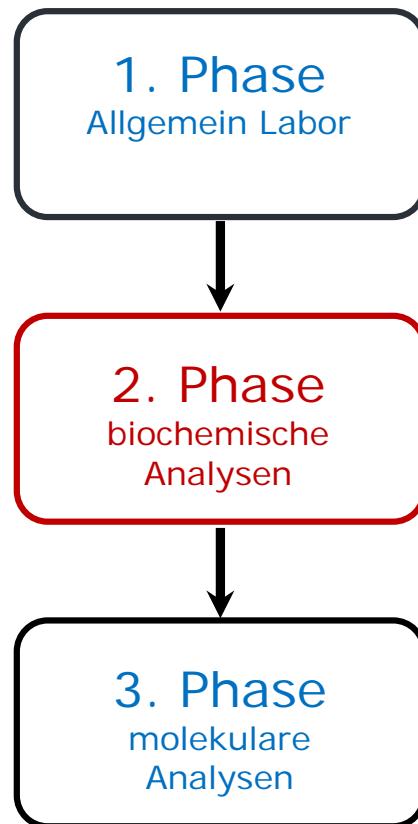
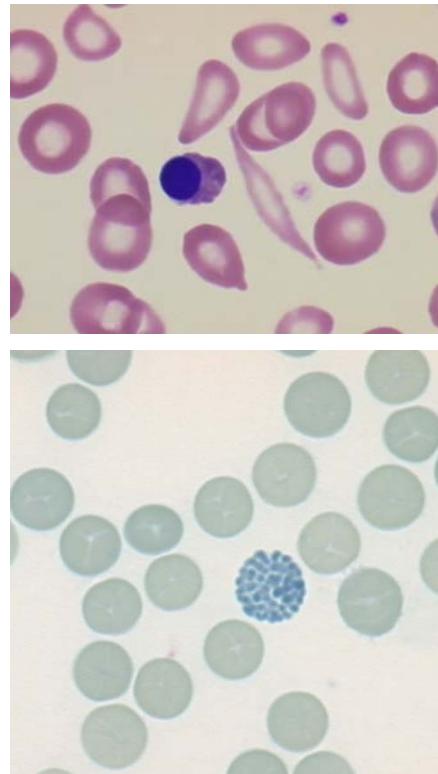
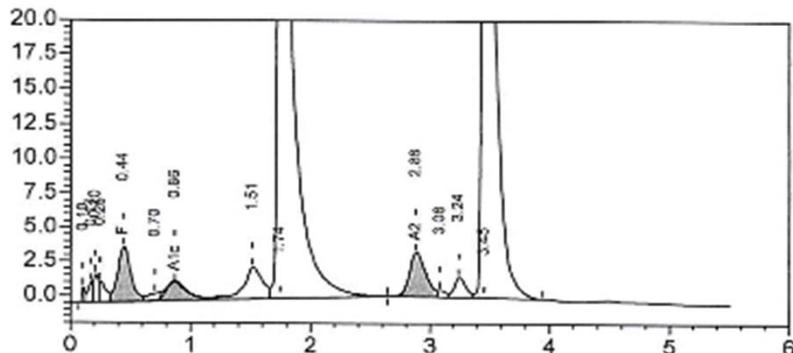
- Klinische Informationen
- Hämogramm
- Blutausstrich
- Retikulozytenzahl
- Eisenstatus
- Entzündungsparameter
- Hämolyseparameter



Huber A et al, Swiss medical forum, 2004

# Diagnostischer Algorithmus

- Klinische Informationen
- Andere Informationen (FA, Ethnie, Transfusionen, SS)
- Hämoglobinstabilität



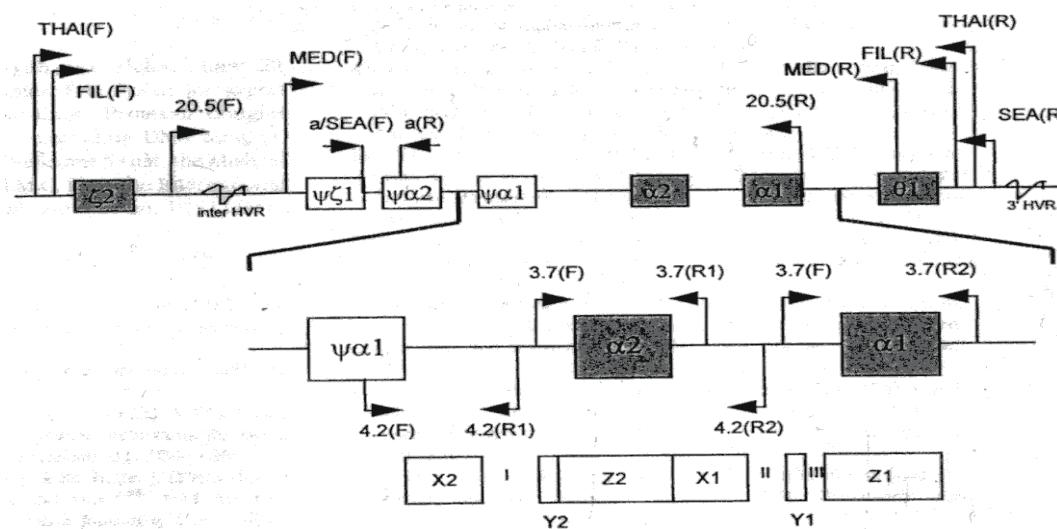
Huber A et al, Swiss medical forum, 2004

# Molekularbiologische Untersuchungen

Nachweis von deletionalen  $\alpha$ -Thalassemia →  
gap-PCR (Multiplex PCR)

$\alpha^+$  ( $-\alpha^{3.7\text{kb}}, -\alpha^{4.2\text{kb}}$ )

$\alpha^0$  ( $-\text{SEA}, -\text{MED}, -\text{THAI}, -(\alpha)^{20.5\text{kb}}, -\text{FIL}$ )



1. Phase  
Allgemein Labor

2. Phase  
biochemische  
Analysen

3. Phase  
molekulare  
Analysen

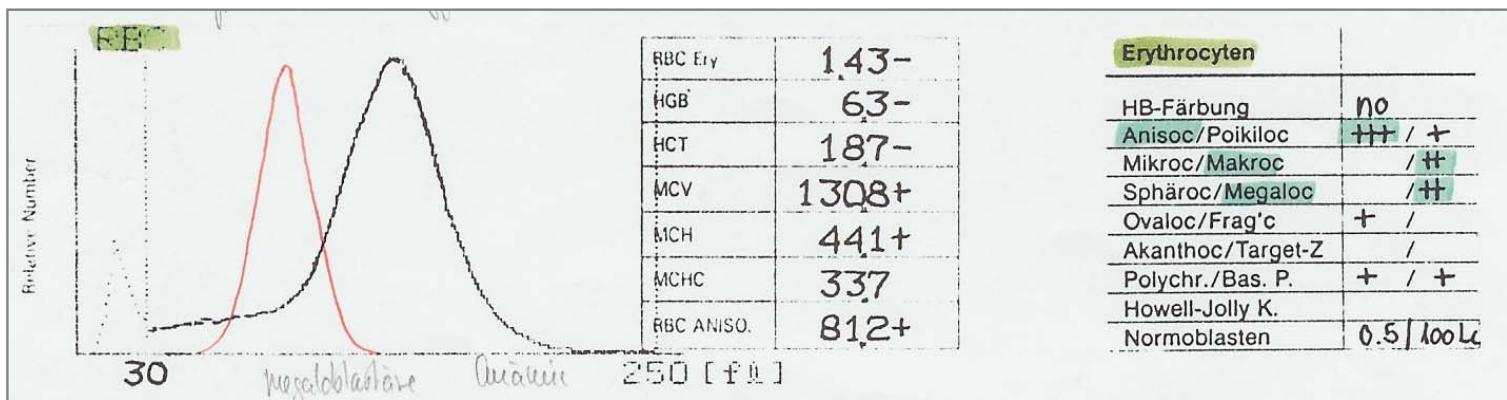
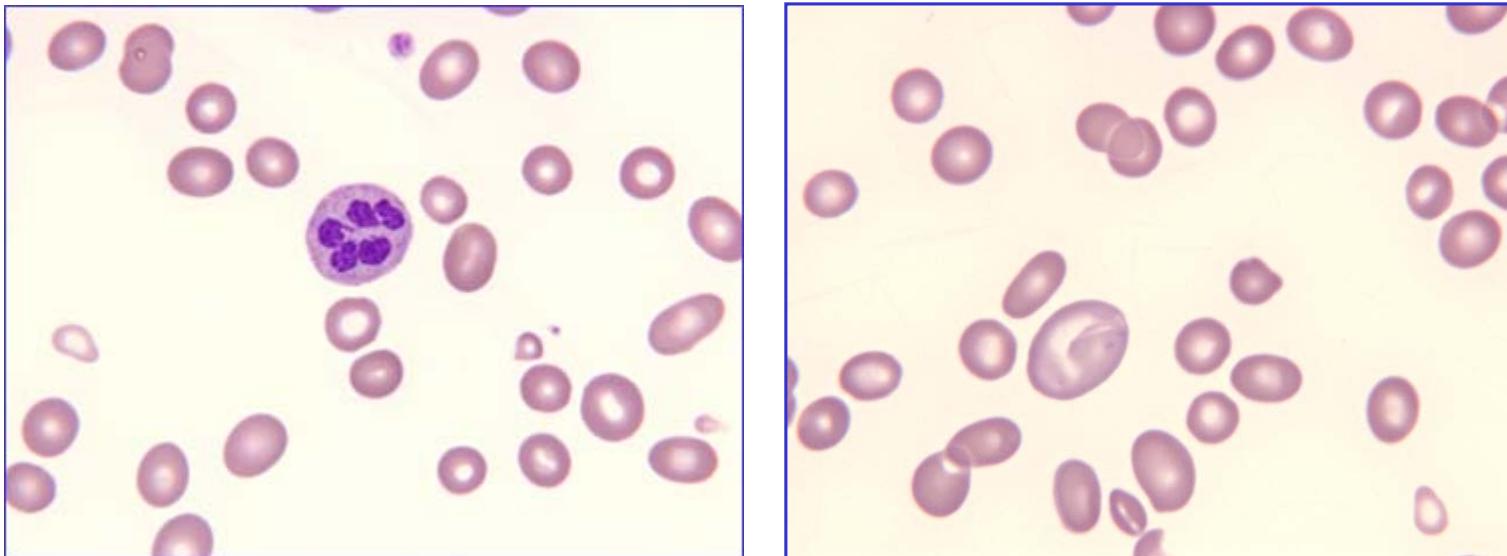
Huber A et al, Swiss medical forum, 2004

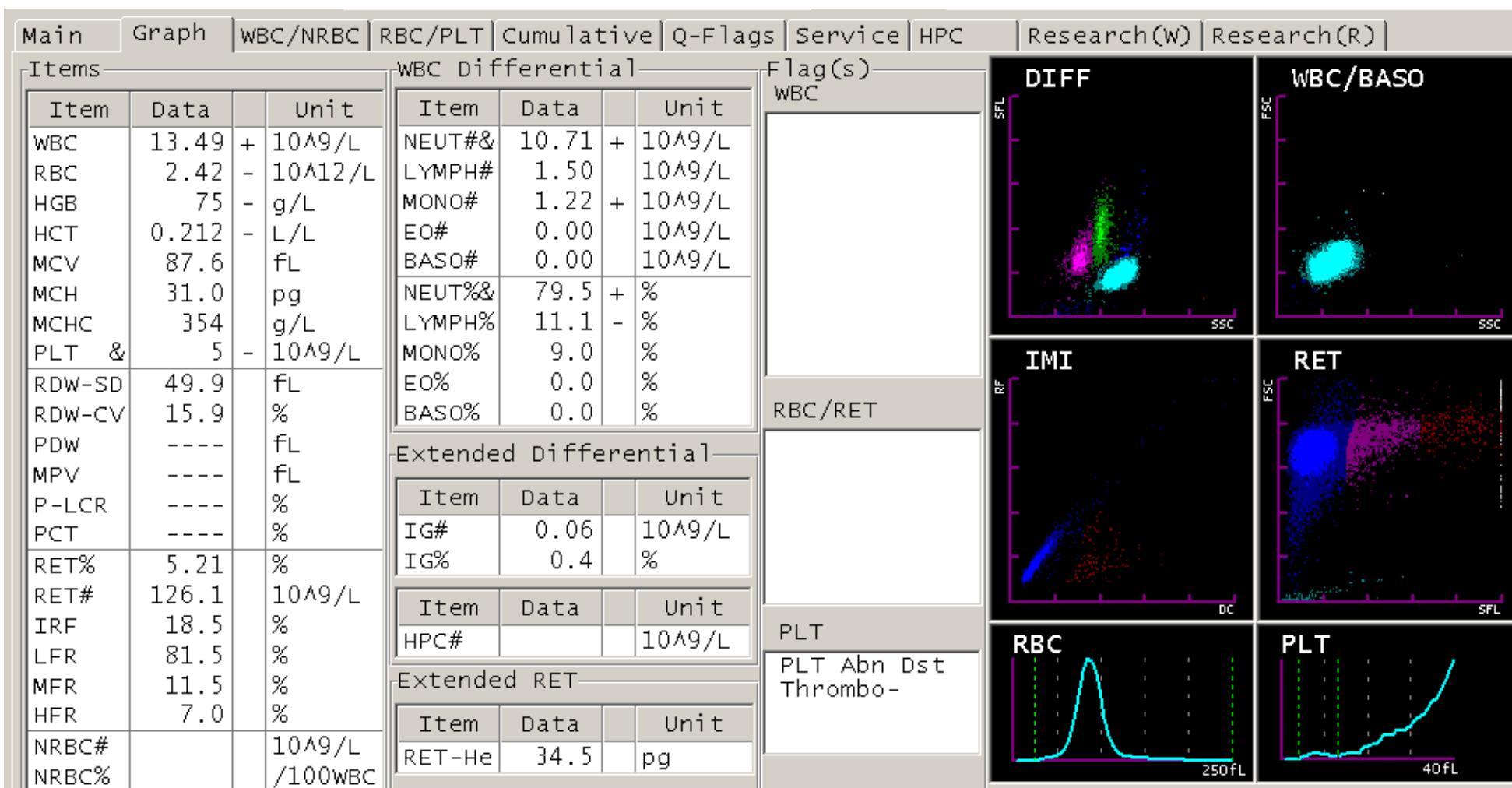
# Quiz

Parameter	Normbereich	A	B	C
Hämoglobin	120 - 155 g/l	118	98	91
Hämatokrit	0.36 - 0.45 l/l	0.393	0.317	0.295
Erythrozyten	3.9 - 5.6 T/l	5.47	4.14	4.14
MCV	80 - 98 fl	71.8	76.6	71.3
MCH	27 - 34 pg	21.6	23.7	22.0
MCHC	310 - 360 g/l	301	311	309
Ec-Anisocytose (RDW-CV)	< 15 %	15	19	17
Retikulozyten absolut	20 – 100 G/l	98	50	60
Diagnose				

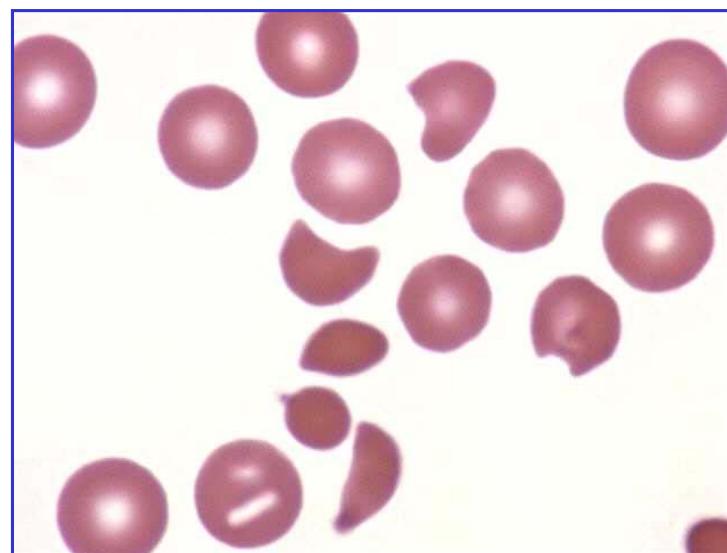
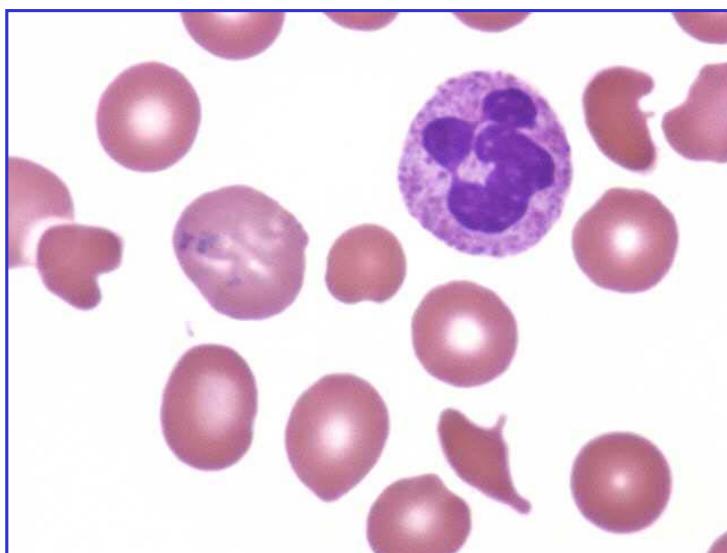
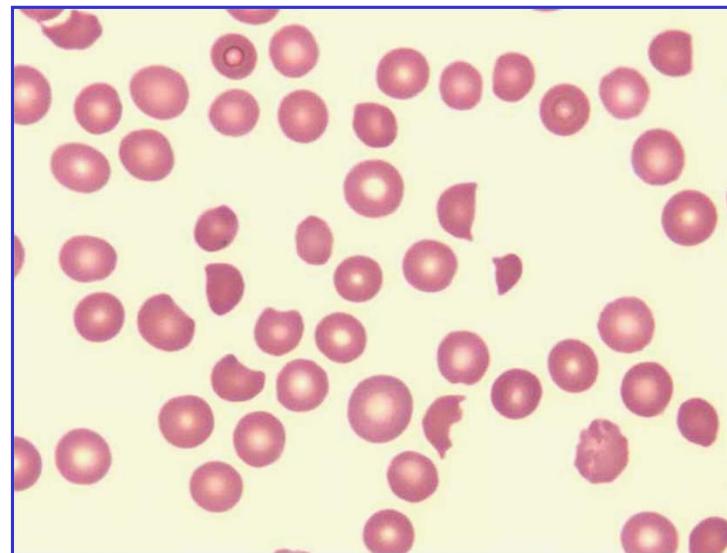
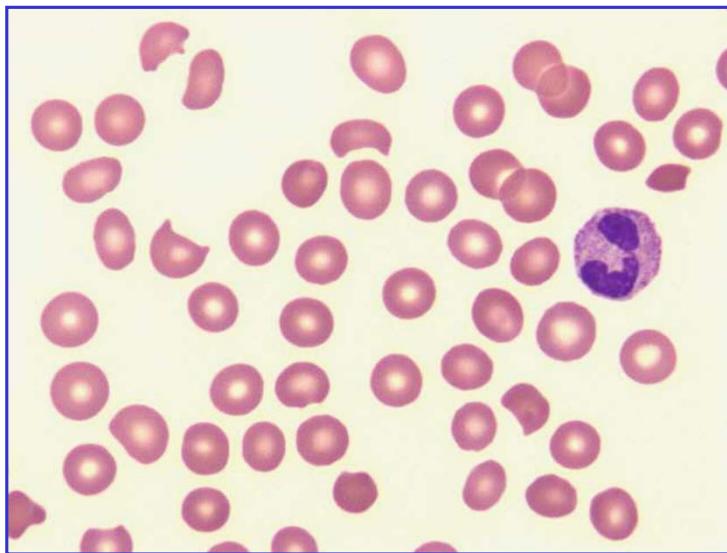
# Ausgewählte klinische Fallbeispiele

# 1. Blutbild: megaloblastäre Anämie

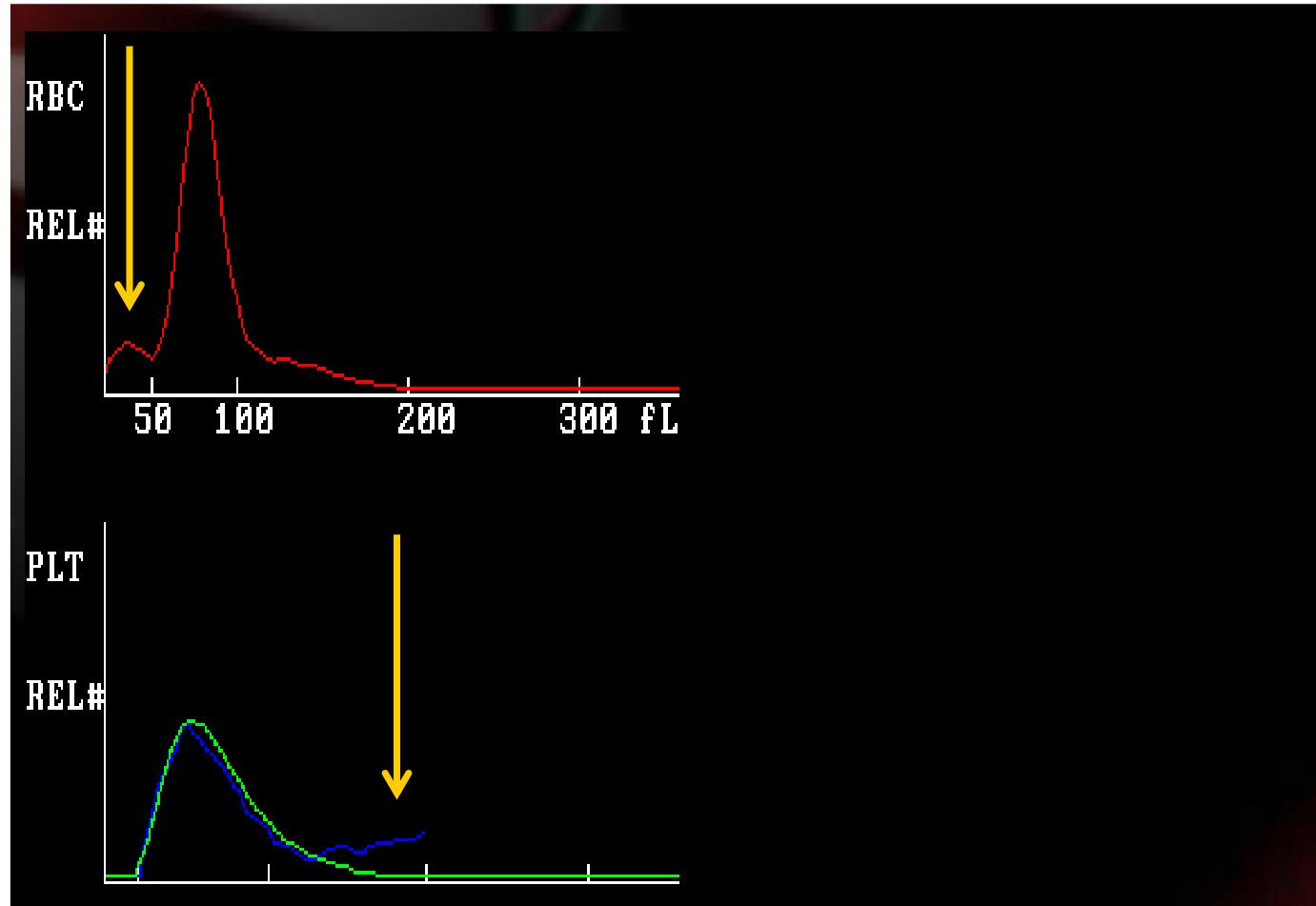




Klinik mit blutigem Durchfall, Bauchschmerzen, Erbrechen und Proteinurie



# Erythrozytenfragmentations-Syndrom



# Quiz II

Parameter	Normbereich	D	E	F
Hämoglobin	120 - 155 g/l	118	118	132
Hämatokrit	0.36 - 0.45 l/l	0.018	0.336	0.494
Erythrozyten	3.9 - 5.6 T/l	0.17	3.58	4.67
MCV	80 - 98 fl	106	93.5	105.8
MCH	27 - 34 pg	694.1	33.0	28.3
MCHC	310 - 360 g/l	6556	361	267
Ec-Anisocytose (RDW-CV)	< 15 %	15.2	14.2	
Retikulozyten absolut	20 – 100 G/l		80	
Thrombozyten	150 – 400 G/l			29
Diagnose				

**Vielen Dank!**