

Der Blast – Ein diagnostisches Schwergewicht

Ursachen und zytologische Erscheinungsformen

Xtra Schweiz | Frühjahr 2014 | Nr. 02

Unter Blasten versteht man Vorläuferzellen mit den Fähigkeiten zur Selbsterhaltung durch Teilung und zur weiteren Differenzierung. Unter pathologischen Bedingungen können Blasten aus dem Knochenmark in das periphere Blut ausgeschwemmt werden. Dies stellt beim Erwachsenen einen alarmierenden Befund dar, da sowohl reaktive als auch maligne Erkrankungen wie Leukämien dadurch angezeigt werden können. Somit kommt der Erkennung der Blasten im Blut eine grosse Bedeutung und dem zuständigen Labor eine hohe Verantwortung zu. Neben Informationen zur Physiologie soll im Folgenden gezeigt werden, welche Ursachen für eine Blastenausschwemmung in Frage kommen können, anhand welcher Merkmale Blasten identifiziert werden und wie die weitere Diagnostik erfolgt.

Entstehung, Reifung, Regulierung

Aus der pluripotenten embryonalen Stammzelle entstehen durch zahlreiche Entwicklungsschritte hämatopoetische Vorläuferzellen, die sich im Knochenmark befinden und als Blasten («blastos», griechisch: Keim) bezeichnet werden. Sie sind in ihrer weiteren Entwicklung auf eine Linie festgelegt (Erythro-, Granulo-, Mono-, Thrombo- und Lymphozytopoese). Durch asymmetrische Zellteilung (Abb. 1) können Blasten sowohl identische Tochterzellen bilden (Autoreplikation), als auch zu reifen Blutzellen ausdifferenzieren.

In mehreren Differenzierungsschritten entwickelt sich aus einem Blasten eine reife Zelle. Dabei findet eine schrittweise Verdichtung des Kernchromatins statt. Während Blasten ein homogenes Chromatin aufweisen, erscheint der Kern der reifen Zelle verklumpt. Zusätzlich nimmt die Kern-Plasma-Relation ab.

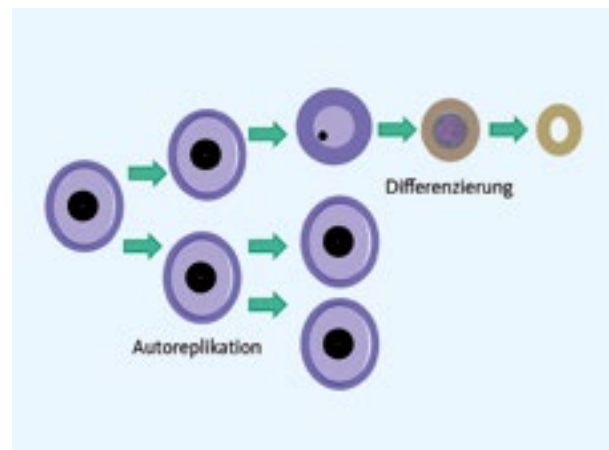


Abb. 1 Asymmetrische Zellteilung, Erythropoese

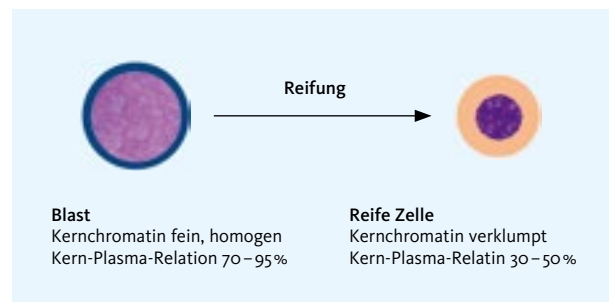


Abb. 2 Schema Blast/Reife Zelle

Mark-Blut-Schranke

Blasten und andere nicht ausgereifte Zellen der Hämatopoese werden aufgrund ihrer Grösse und Adhäsionseigenschaften im Knochenmark festgehalten und gelangen nicht in die Blutbahn. Dieser Mechanismus wird als Mark-Blut-Schranke bezeichnet. Eine Störung der Mark-Blut-Schranke geht mit einem leukoerythroblastischen Blutbild einher.

Definition leukoerythroblastisches Blutbild

Ausschwemmung unreifer Zellen ins periphere Blut mit Linksverschiebung der Granulozytopoese bis zum Promyelozyten / Myeloblasten und Vorkommen von Erythroblasten.

Physiologische Blasten

Es handelt sich um mittelgrosse bis grosse Zelle (14–18 µm*) mit den folgenden spezifischen Merkmalen am Kern und Zytoplasma (Tab. 1):

Kern	Zytoplasma
Form: rund/oval	Schmal (5–30% der Zelle ausmachend)
Kern-Plasma-Relation: 70–95%	Basophil
Nukleolen: ein bis mehrere (können unsichtbar sein)	Ungranuliert **
Kernchromatin fein verteilt, keine Verklumpung	

Tab. 1 Diagnostische Merkmale

* Ausnahme: Megakaryoblast 150 µm
 ** Leukämische Blasten können granuliert sein

Blasten in der panoptischen Pappenheimfärbung [7]

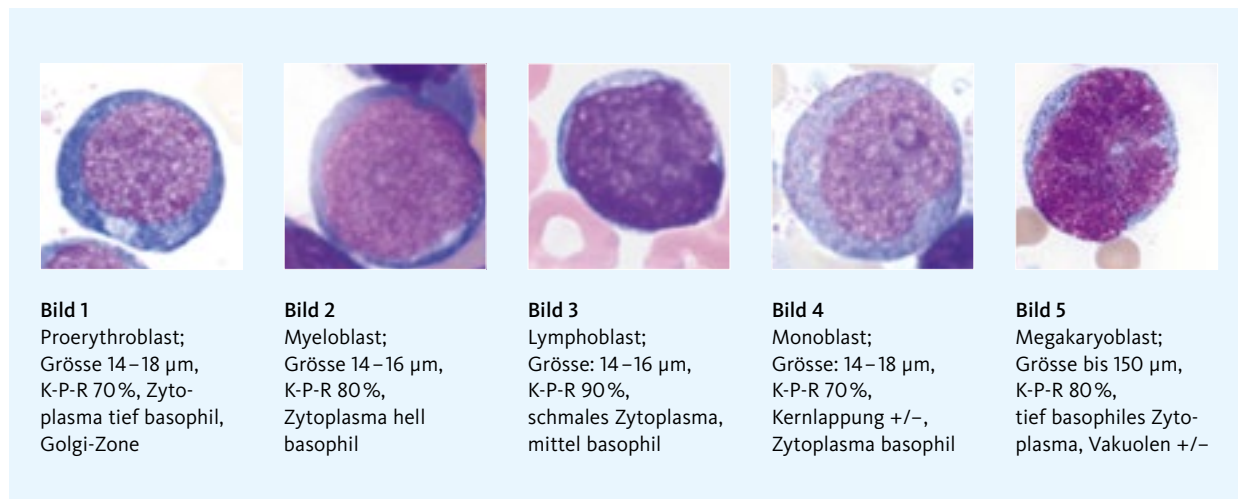


Bild 1
 Proerythroblast;
 Grösse 14–18 µm,
 K-P-R 70%, Zytoplasma tief basophil,
 Golgi-Zone

Bild 2
 Myeloblast;
 Grösse 14–16 µm,
 K-P-R 80%,
 Zytoplasma hell basophil

Bild 3
 Lymphoblast;
 Grösse: 14–16 µm,
 K-P-R 90%,
 schmales Zytoplasma,
 mittel basophil

Bild 4
 Monoblast;
 Grösse: 14–18 µm,
 K-P-R 70%,
 Kernlappung +/-,
 Zytoplasma basophil

Bild 5
 Megakaryoblast;
 Grösse bis 150 µm,
 K-P-R 80%,
 tief basophiles Zytoplasma,
 Vakuolen +/-

Abb. 3 Physiologische Blastentypen

Bei einer Leukämie können die Blasten ein stark verändertes Aussehen aufweisen. Die Gemeinsamkeit aller Blasten ist das fein und gleichmässig verteilte, helle Kernchromatin.

Blasten im peripheren Blut. Ursachen, Zytologische Erscheinung

Eine Blastenausschwemmung in das periphere Blut kommt physiologisch nur bei Neugeborenen vor. Grund ist die zum Zeitpunkt der Geburt noch vorhandene extramedulläre Blutbildung. Beim Erwachsenen ist eine Blastenausschwemmung ins Blut ein schwerwiegender Befund. Grundsätzlich muss zwischen einer reaktiven und einer leukämischen Blastenausschwemmung unterschieden werden. Beispiele sind in der folgenden Tab. 2 aufgeführt.

Zur Differenzierung zwischen einem reaktiven und einem malignen Geschehen kann das Ausmass der Blastenausschwemmung, aber auch die Zusammensetzung der übrigen Zellpopulation herangezogen werden. Zusätzlich hilfreich sind Blutbildwerte und klinische Daten.

Reaktiv	Maligne
Schwere bakterielle Infektionen, Sepsis	Akute Leukämien (AML, ALL, AUL)
Behandlung mit Wachstumsfaktoren (G-CSF)	Myeloproliferative Neoplasien (CML, PMF)
Regeneration nach Chemotherapie	Myelodysplastische Syndrome (RAEB 1 und 2)
Virusinfektionen (Mononukleose)	MDS/MPN-Overlap Syndrome (CMML 1 und 2)
Knochenmarkkarzinose	Aggressive Lymphome der B- und T-Zell-Reihe

Tab. 2 Diagnostische Gründe für ein Vorkommen von Blasten im peripheren Blut

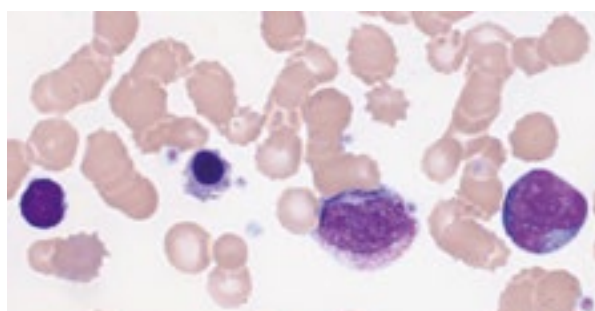


Abb. 4 Leukoerythroblastisches Blutbild, pneumogene Sepsis

Reaktiv

Bei reaktiven Geschehen ist der im Blut nachweisbare Blastenanteil vergleichsweise gering (< 5%) und es liegt in der Regel eine kontinuierliche Linksverschiebung bis zum Myeloblasten oder ein leukoerythroblastisches Blutbild vor (Abb. 4). Man findet zusätzlich häufig reaktive Veränderungen der Neutrophilen wie toxische Granulation und Vakuolisierung. Auch bei Virus-

infektionen (z. B. Mononukleose) können einzelne Blasten ausgeschwemmt werden, bei denen es sich um Lymphoblasten handelt, die immunphänotypisch der T-Zell-Reihe und zwar T-Immunoblasten entsprechen. Diese sind Teilkomponente eines im Ganzen bunten Lymphozytenbildes.

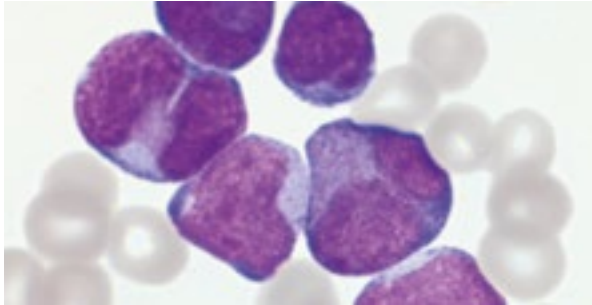


Abb. 5 Blasten im Blut bei AML

genauso vor wie exzessive Leukozytosen. Den höchsten Anteil Blasten weisen die akuten Leukämien auf. Der für eine akute Leukämie definierte Blastenanteil in Blut und/oder Knochenmark liegt nach der WHO-Klassifikation 2008 [2] bei 20%. Neben der Blastenvermehrung und wenigen noch vorhandenen reifen Blutzellen, fehlen bei einer akuten Leukämie häufig die mittleren Reifungsstufen (Hiatus leucaemicus). Morphologische Details, wie z. B. Auerstäbchen beweisen die Herkunft der Blastpopulation von der myeloischen Reihe.

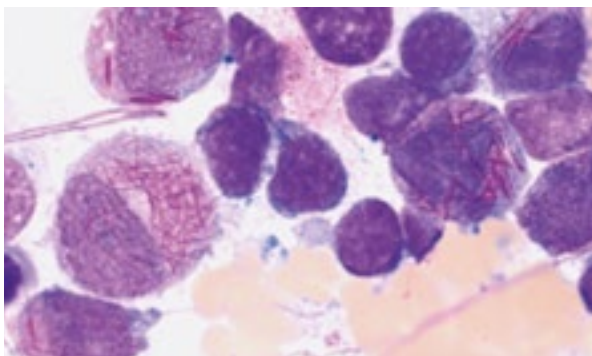


Abb. 6 AML M3 Faggot-Zellen, Knochenmark

Hämatologische Neoplasie

Eine Reihe hämatologischer Neoplasien geht mit einer Blastenausschwemmung in das periphere Blut einher. Durch die zugrundeliegende klonale Stammzellschädigung kann ein Verlust der Zellausreifung die Folge sein, mit der Konsequenz einer Blastenausschwemmung. Der Anteil der Blasten kann dabei stark variieren, ebenso wie die Leukozytenzahl. Leukopenien kommen

Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Promyelozytenleukämie mit Vorkommen von Faggot-Zellen (FAB-Typ M3/M3V), Abb. 6. Bei diesem speziellen Typ, der mit der chromosomalen Translokation $t(15;17)$ einhergeht, ist eine rasche Diagnostik aufgrund von Gerinnungskomplikationen und einer speziellen Therapie von wesentlicher Bedeutung.

Bei zytologischem Verdacht auf eine hämatologische Neoplasie wird durch eine festgelegte hämatologische Stufendiagnostik die weitere Differenzierung vorgenommen.

Blastendifferenzierung. Stufendiagnostik

Die **Zytologie** aus Blut und Knochenmark mit der Quantifizierung der Blastenzahl ist der Ausgangspunkt einer hämatologischen Stufendiagnostik. Myeloische Differenzierungsmerkmale der Blasten wie Auerstäbchen oder Granula werden zur Unterscheidung zwischen einer myeloischen und einer lymphatischen Form der Leukämie herangezogen.

Zur weiteren Klassifizierung folgen zunächst **Zytochemische Färbungen** wie Peroxidase (POX) für myeloische Zellen und Alpha-Naphtylazetat-Esterase (EST) zur Detektierung monozytärer Zellen.

Ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik ist die **Immunphänotypisierung**. Mittels Immunphänotypisierung können Antigene auf der Zelloberfläche oder im Zytoplasma der Zellen nachgewiesen werden. Für den Nachweis von Blasten sind Progenitormarker von entscheidender Bedeutung, die von Vorläuferzellen zu einem definierten Zeitpunkt exprimiert werden. Mit zunehmender Reife gehen die Antigene verloren und werden durch andere Marker ersetzt. In Kombination mit linienspezifischen Markern, die nur von einer Zellreihe exprimiert werden (z.B. CD19 für B-Zellen), ist eine genaue Zuordnung der Blasten bezüglich Reifegrad und Zelllinie möglich.

Progenitormarker	Zellen, die das Antigen exprimieren
CD34	Hämatopoetische Vorläuferzellen, Kapillarendothel
HLA-DR	Progenitorzellen aller Reihen, besonders myeloische Blasten
CD117	Hämatopoetische Vorläuferzellen
CD10	B- und T- Vorläuferzellen, Zellen des Knochenmarkstromas
TdT	Lymphatischer Progenitorzellmarker, besonders T-Zell-Reihe

Tab. 3 Progenitormarker

Eine wichtige diagnostische Säule stellt die **Zyto-/Molekulargenetik** dar. Durch die Kombination verschiedener Methoden können auf zytogenetischer oder molekularbiologischer Ebene chromosomale Aberrationen detektiert werden, die aus therapeutischen und prognostischen Gründen relevant sind. Dabei dient die Erstellung des Karyogramms mit der Separation aller Chromosomenpaare als umfassende Untersuchung zur Erfassung aller Veränderungen (Aberrationen) im Genom. Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) dienen selektiv der Detektion spezieller Mutationen.

Am Ende der Stufendiagnostik sollte eine abschliessende Beurteilung unter Berücksichtigung aller Methoden im Sinne eines integrierten Befundes erfolgen.

Schlussbemerkung

Die methodische Weiterentwicklung in der hämatologischen Diagnostik erlaubt eine viel genauere Erfassung und Einteilung der Erkrankungstypen, als es zu Zeiten der FAB-Klassifikation möglich war. Dies schmälert aber in keiner Weise die Bedeutung der Zytologie, weil diese nach wie vor als erste Suchmethode eine schnelle und verlässliche Filter- und Weichenstellfunktion ermöglicht. Im Zentral- oder Speziallabor werden die auffälligen Blutaussstriche durch die MTA herausgefiltert und die pathologischen Befunde weitergegeben, so dass die hämatologische Diagnostik in Gang gesetzt werden kann. Hinzu kommt die Notwendigkeit eines integrierten Befundes unter Zusammenfassung aller angewandten Diagnostikmethoden.

Literaturverweise

- [1] **Bennett JM et al.** (1976): *Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group.* *Br J Haematol* 33:451–58.
- [2] **Fuchs R et al.** (2013): *Manual Hämatologie.* Nora-Verlag.
- [3] **Fuchs R et al.** (2002): *Akute myeloische Leukämie.* UNI-MED Verlag AG, Bremen.
- [4] **Haferlach T et al.** (2011): *Labordiagnostik in der Hämatologie Vom Symptom zur Diagnose.* Deutscher Ärzte-Verlag, Köln.
- [5] **Jaffe ES et al.** (2011): *Tumours of haematopoietic and lymphoid tissue.* IARC Press, Lyon.
- [6] **Murphy K et al.** (2009): *Janeway Immunologie,* Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg.
- [7] **Binder T et al.** (2012): *Pappenheim-Färbung: Beschreibung einer hämatologischen Standardfärbung – Geschichte, Chemie, Durchführung, Artefakte und Problemlösungen.* *J Lab Med* 36(5):293 – 309.
- [8] **Swerdlow SH et al. (ed.)** (2008): *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition.* IARC, Lyon.

Autoren



Reinhild Herwartz
Biomedizinische Fachanalytikerin Hämatologie
Uniklinik RWTH Aachen
Klinik für Onkologie/Hämatologie und Stammzelltransplantation



Prof. Dr. med. Roland Fuchs
Uniklinik RWTH Aachen
Klinik für Onkologie/Hämatologie und Stammzelltransplantation