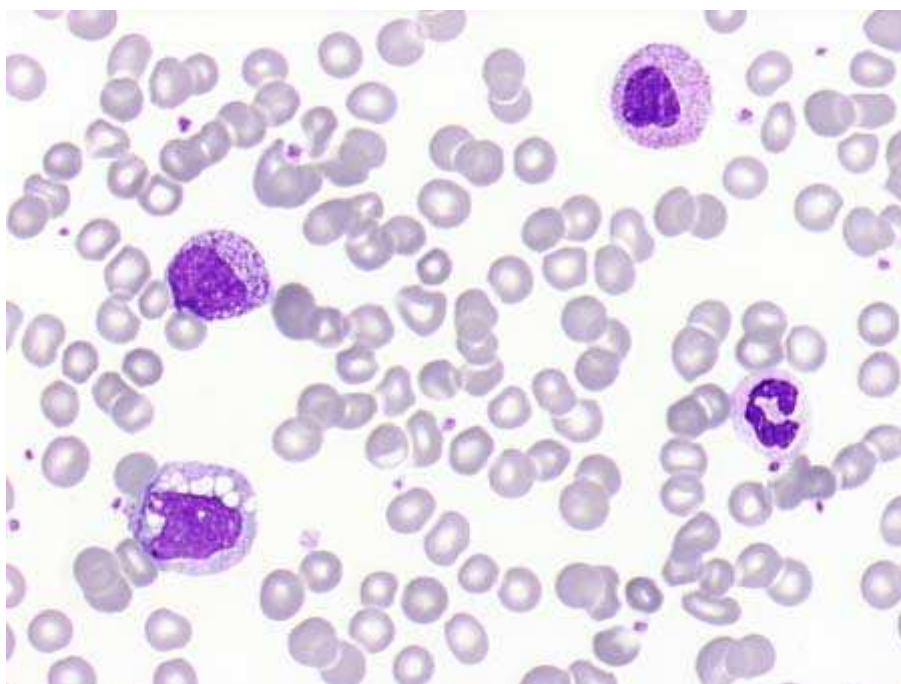


# MORFOLOGI



<b>INNHALDSFORTEGNELSE:</b>	<b>SIDE:</b>
<b>1.Hensikt</b>	8
<b>2.Omfang</b>	8
<b>3. Grunnlagsinformasjon</b>	8
<b>4.Arbeidsbeskrivelse</b>	8
<b>4.1 Ansvar</b>	8
<b>4.2 Handling</b>	
Morfologisk klassifisering og bedømming av celler i blodutstryk	9
Diffrensialtelling (celleklassifisering)	9
Kvalitativ bedømming	10
<b><u>ERYTROCYTTER:</u></b>	11
<b>Cellemodning</b>	12
Generelle modningstrekk	12
Cellekjerne og cytoplasma	12
<b><u>Den erytroide rekke</u></b>	12
Proerytroblast	12
Basofilerytroblast	13
Polykromatisk erytroblast	13
Orthokromatisk erytroblast	13
Reticulocytter (polykromasi)	14
Moden erytrocytt	14
<b>Erytrocytter, vurdering med bilder og tekst:</b>	15
Normale erytrocytter	15
<b><u>Erytrocytter, størrelse:</u></b>	16
Anisocytose (ulik)	16
Makrocytose	16
Mikrocytose	16
Sfærocytose	17
<b><u>Erytrocytter, innhold:</u></b>	17
Hypokrome celler	17
Hyperkromeceller	18
Polykromasi (mange farger)	18
Target(blink)celler	19
Stomatocytter	19
<b><u>Erytrocytter, form:</u></b>	20
Poikilocytose (forskjellig form)	20
Elliptocytose (=ovalocytter)	20
Dråpeformer (teardrops-celler)	21
Schistocytose (= fragmenterte erytrocytter, "helmet cells")	21

Echinocytter (piggepleceller/Burr-celler)	22
Sigdceller	22
<b><u>Erytrocyttinklusioner:</u></b>	23
Kjerneholdige erytrocytter, (NRBC, erytroblaster)	23
Rosettdannede kjerner	23
Howell-Jollylegemer	24
Basofil punktering (basofil stipling)	24
Malariaparasitter	25
Pappenheimer legemer (jern-granula)	25
Heinzlegemer	25
<b><u>Agglutinasjoner:</u></b>	26
Pengerulldannelse	26
Erytrocyttagglutinasjon	26
<b><u>LEUKOCYTTER:</u></b>	27
<b><u>Cellemodning:</u></b>	27
Generelle modningstrekk	27
Cellekjernen	27
Cytoplasma	27
<b><u>Den myelogene rekke (Granulocyttrækken):</u></b>	28
Myeloblaster	28
Promyelocytter	28
Myelocytter	29
Metamyelocytter (nøytrofile og eosinofile)	29
Stavkjernetede granulocytter (nøytrofile og eosinofile)	30
Modne granulocytter (Nøytrofile, eosinofile og basofile)	31
<b>Granulocytter, vurdering med bilder og tekst:</b>	32
<b><u>Kjerneforandringer:</u></b>	32
Hyposegmentering (venstreforskyvning/Pelger-Huët)	32
Hypersegmentering (høyreforskyvning)	32
Trommestikkere (drumsticks)	32
<b><u>Cytoplasmatorandringer:</u></b>	33
Agranulering/hypogranulering (nøytrofile og eosinofile)	33
Toksisk granulering	33
Vakuolisering	34
Auerstaver	34
Döhle legemer	35
<b><u>Annet:</u> 35</b>	
Kjempestore nøytrofile celler, segmenterte – staver	35
<b><u>Monocyttrækken:</u></b>	36
Monoblaster	36
Promonocytter	36
Monocytter	37

<b>Monocyttter, vurdering med bilder:</b>	37
Vakuoliserte monocyttter	37
<b><u>Lymfocyttrækken:</u></b>	38
Lymfoblast	38
Prolymfocytter	38
Lymfocytter	38
<b>Lymfocytter, vurdering med bilder:</b>	39
Normalelymfocytter	39
Lymfocytter med atypisk kjerne	39
Lymfocytter med atypisk cytoplasma	39
Eksempel på B-lymfoblast (B-celle)	40
Kjerneskygger (Gumprecht's celleskygge)	40
<b><u>Plasmacellerekken (plasmocytter):</u></b>	41
Plasmoblast	41
Proplasmocytt	41
Plasmaceller	41
<b>Plasmaceller, vurdering</b>	41
<b><u>TROMBOCYTTTER</u></b>	42
<b><u>Cellemodning:</u></b>	42
Generelle modningstrekk – cellekjernen og cytoplasma, tabell	42
<b><u>Utviklingsrekka for trombocytter:</u></b>	42
Megakaryoblast	42
Promegakaryoblast	42
Megakaryocytt	43
Normaletrombocytter	43
<b>Trombocytter, vurdering med tekst og bilder:</b>	44
Trombocyttaggregater	44
Makrotrombocytter	44
Megakaryocytter, rester	44
Pseudotrombocytter	45
Agranulerte trombocytter	45
Sattelitisme	45

<b><u>LEUKEMIER</u></b>	46
<b><u>Akutte lymfatiske leukemier:</u></b>	46
Akutte lymfatiske leukemier, FAB klassifisering (enkel tabell)	46
Bilder av blodutstryk, eksempler på akutte lymfatiske leukemier, L1, L2 og L3.	47
Tabelloversikt over akutte lymfatiske leukemier, diagnose, bakgrunn, mikroskopiske funn og andre labundesøkelser/diverse. FABklassifisering.	49
<b><u>Akutte myelogene leukemier:</u></b>	
Akutte myelogene leukemier, FAB klassifisering.	50
Akutte myelogene leukemier, kjennetegn (enkel tabell)	50
Bilder av blodutstryk, eksempler på akutte myelogene leukemier, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7.	51
Tabelloversikt over akutte myelogene leukemier, diagnose, bakgrunn, mikroskopiske funn og andre labundesøkelser/diverse. FABklassifisering.	55
<b><u>Tabell over ulike hematologiske diagnoser, mikroskopiske funn og bakgrunn:</u></b>	57
Jernmangelanemi	57
Megaloblastær anemi	57
Sfærocytær hemolytisk anemi	57
Mekanisk hemolytisk anemi	57
Bakteriell infeksjon	58
Mononukleose	58
Myelofibrose	58
Kronisk myelogen leukemi	59
Kronisk myelogen leukemi med blastkrise	59
Kronisk lymfatisk leukemi	59
Kronisk lymfatisk leukemi, mixed cell types	59
Prolymfocytteleukemi	59
Hårceleleukemi	60
Hårceleleukemi-variant	60
Malignt lymfom i leukemisk fase	60
Sezary-syndrom	60
Myelomatose	61
Plasmacelleleukemi	61
MDS: Myelodysplasi (generelt)	62
MDS: Refraktær anemi (RA)	62
MDS: Refraktær anemi med ringsideroblaster (RARS)	62

MDS: Refraktær anemi med med overskudd av blaster (RAEB)	62
MDS: Kronisk myelomonocytteukemi (KMML)	62
MDS: Refraktær anemi med med overskudd av blaster i transformasjon (RAEB-t)	62

**Typiske blodbilder med tekst for ulike hematologiske diagnoser:** 63

Kronisk lymfatisk leukemi	63
Virusinfeksjon som for eksempel mononukleose	63
Kronisk myelogen leukemi	64
Bakteriell infeksjon	64
Jernmangelanemi	65
Hemolytiskanemi	65
Sfærocytose	66
Pernesiøsanemi	66
Thalassemi	67
Sigdcelle-anemi	67
HUS	68
TTP	68
Erythroblastose	69
MDS (Myelodysplasi)	69
Hårcelleleukemi	69
Myelo-proliferativt syndrom	70
Leuko-erytroid blodbilde	70

**Tabell over karakteristiske laboratoriefunn ved en del blodsykdommer :** 71

Jernmangel	71
Megaloblastær anemi	71
Hemolytiskanemi	71
Myelofibrose	71
Cancermetastaser	71
Aplastiskanemi	71
Leversykdom	71
Thalassemiaminor	72
Primær polycytemi	72
Sekundær polycytemi	72
Akutfase	72
Virusinfeksjon	72
Myelomatose	72
Kronisk lymfatisk leukemi	73
Kronisk myelogen leukemi	73
Akutt lymfatisk leukemi	73
Akutt myelogen leukemi	73
Aleukemisk, subakutt myelogen leukemi	73

<b>5. Måleusikkerhet</b>	74
Analytisk måleusikkerhet	74 - 75
<b>6. Kvalitetskontroll</b>	75
Inter	75
Ekstern	75
<b>7. Preanalytisk</b>	75
Effekt ved henstand	76
<b>8. Referanseområder</b>	76
<b>9. Svarutgivelse</b>	76
Måleenhet	76
Antall desimaler	76
<b>10. Referanser</b>	76-77

# **BLODUTSTRYK, DIFFERENSIALTELLING OG MORFOLOGISK BESKRIVELSE**

## **1. Hensikt**

Manuell vurdering av blodutstryk.

## **2. Omfang**

Gjelder visuell morfologisk klassifisering og beskrivelse av cellene i blodutstryk.

## **3. Grunnlagsinformasjon**

Egne rutiner.

## **4. Arbeidsbeskrivelse**

### **4.1 Ansvar**

Bioingeniører med spesiell opplæring. Se:

Opplæringsplan – morfologi (grunnplan)

Sjekkliste til Opplæringsplan – morfologi (grunnplan)

Opplæringsplan – morfologi (spesialist)

Sjekkliste til Opplæringsplan – morfologi (spesialist)



## 4.2 Handling

### Morfologisk klassifisering og bedømming av celler i blodutstryk<sup>1</sup>

Bedømming av blodutstryk gjøres i lysmikroskop og omfatter celleklassifisering og kvalitativ beskrivelse av leukocytter, erythrocytter og trombocytter. Vurder alltid utstryket først med liten forstørrelse (10x uten olje) for å avgjøre om det er teknisk akseptabelt og for å vurdere om distribusjonen av celler er tilfredsstillende,

Benytt 40/50x oljeobjektiv til differensiantellingen, beskrivelsen av erythrocyttene og for å vurdere om det er uvanlige og abnormale celler tilstede.

Benytt 100x oljeobjektiv ved vurdering av cellekjernen og granuleringen av cytoplasma og eventuelle inklusjoner i cytoplasma.

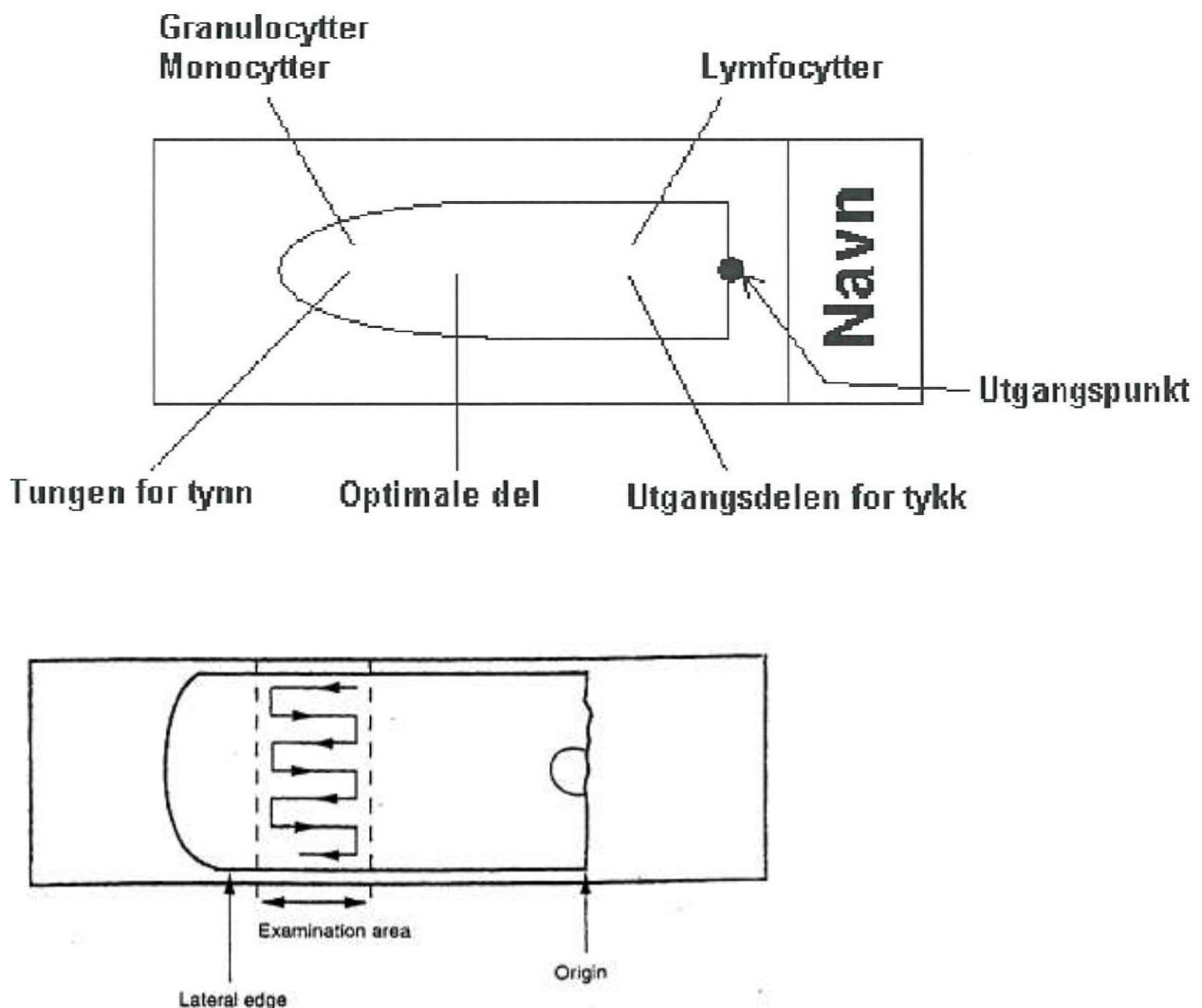


Fig 2.

### Differensiantelling (celleklassifisering)<sup>1,12</sup> :

Fig 1 og fig 2 viser et riktig framstilt utstryk og mønsteret som skal benyttes ved telling av leukocytter. I hvert utstryk telles 100 leukocytter.

Leukocytterne differensiantelles ved at de identifiseres og klassifiseres i følgende kategorier: nøytrofile segmentkjernede, nøytrofile stavkjernede, metamyelocytter, myelocytter,

promyelocytter, myeloblaster, eosinofile, basofile, lymfocytter, prolymfocytter, lymfoblaster, monocytter, promonocytter, monoblaster, plasmaceller og eventuelt andre patologiske eller ikke identifiserbare celler.

Differensialtellingen angis i absolutte tall ( $\times 10^9$  /L) for hver cellepopulasjon. Kjerneskygger angis, men inngår ikke i antall talte celler.

### **Kvalitativ bedømming**

Celledetaljer og morfologi vurderes i den optimale delen av utstryket. Avvik (fra normalen) angis som lett, noe, betydelig og beskrives i klartekst.

**Granulocytter:** Vi angir avvikende kjerneformer, dvs. hypersegmentering og Pelger Hüet, grad av granulering, dvs. toksisk granulering og hypogranulering, vakuolisering og inklusjoner dvs. Döhle bodies og auerstaver.

**Monocytter:** Vi angir nukleoler og cytoplasmaets fargeintensitet (dvs. reaktive celler).

**Lymfocytter:** Vi angir avvikende kjerneformer dvs. kløftede, lappedelte kjerner og nukleoler. Cytoplasmaets mengde og fargeintensitet bemerkes, eventuell granulering (azurofile korn) angis.

**Plasmaceller:** Avvikende morfologi angis.

**Erytrocytter:** Størrelsevariasjon (anisocytose), formvariasjon (poikilocytose) og grad av metning angis. Formavvik (targetceller, sfærocytter etc) og innholdsavvik (polykromasi, Howell Jolly, malariaplasmodier etc) spesifiseres. Kjerneholdige erytrocytter telles og angis antall pr 100 leukocytter. Pengeruller og agglutininer angis.

**Trombocytter:** Uttalt trombocytopeni, trombocytose, aggregering og satellitisme samt forekomst av store trombocytter og eventuelle brokker megakaryocytter angis.

**ERYTROCYTTER<sub>1,5,8</sub>:**

Erytrocyttene vil ha kunstig god fargemetning og mangle den sentrale oppklaring i enden av preparatet og ytterst i sidekantene. Vi vurderer røde blodlegemer med objektiv 50x eller 40x i midtaksen der erytrocyttene ligger jevnt fordelt og normalt har den fysiologiske sentrale oppklaring. Oppklaringen skal være diffust begrenset. Hvis skarp begrensing, især med et lysbrytende sentralt parti, er dette et artefakt. Vurder **størrelse, form og metning**. Når det gjelder størrelsen, er det nyttig å sammenligne med granulocytter eller lymfocytter. Normale erytrocytter har en diameter på 6 – 8  $\mu$ , granulocytter 15 – 20  $\mu$  og lymfocytter 9 – 12  $\mu$ . Aniso- og poikilocytose er ukarakteristiske trekk som ses ved en rekke tilstander (mangelanemier, hemolyse osv). Påfallende store og ofte ovale celler ses ved megaloblastære anemier og hemolyse med høyt retikulocytantall (retic er store). Store, dårlig mettede celler (stor sentral oppklaring) ses ved leversykdom og thalassemia minor. Slike celler er oftest tykke på midten (target cells). Små, påfallende godt mettede celler (med lite eller ingen sentral oppklaring), tyder på sfærocytose (påfallende lite poikilocytose). Små, dårlig mettede celler (Hb nærmest som en tynn ring) betyr jernmangel. Dråpeform ses ved myelofibrose (infiltrasjon av benmarg). Ved visse hemolytiske tilstander kan ses spesielle celleformer, piggepler (når alle cellene viser fenomenet, er det et artefakt), "helmet cells" osv. Kjerneholdige erytrocytter ses ved hemolyse, myelofibrose, myelogene leukemier, megaloblastær anemi og ved visse kreftformer. Polykromasi (blyfargede celler) betyr ofte stor produksjon (mange retic). Howell Jolly legemer (kjerne rester) ses obligatorisk etter milteksstirpasjon og ofte ved megaloblastære anemier. Basofil punktering er uspesifikt (men typisk ved blyforgiftning).

**Erytrocytter, regenerative forandringer:** - Polykromasi (blå – grå celler) - Kjerneholdige røde celler

**Erytrocytter, degenerative forandringer:** - Oligokromasi (minsket fargemetning) - Poikilo- og makrocytose - Basofil punktering (infeksjoner og intoksikasjoner som blyforgiftning og ved en del blodsykdommer) - Forekomst av kjerne rester

**Erythroblaster (kjerneholdige røde celler):** - Mer vanlig hos barn enn hos voksne - Meget karakteristisk ved hemolytisk sykdom hos nyfødte - Normalt finnes et lite antall hos nyfødte og ganske rikelig hos premature - ved aktiv erythropoiese i lever og milt

## **CELLEMODNING**

### **Generelle modningstrekk:**

Erytrocyttene hører til den myelogene cellerekke, dvs at produksjonen skjer i benmargen. Erytropoiesen stimuleres av mangel på oksygen. Men oksygenmangel stimulerer ikke direkte dannelsen av erytrocytter, men i stedet stimuleres produksjonen ved hjelp av hormonet erythropoetin. Mange andre faktorer kan også påvirke erythropoetin til en økende erytropoiese. Den første cellen i erytropoiesen kalles proerytroblast. Denne differensierer først til basofil erytroblast, deretter polykromatisk erytroblast, orthokromatisk erytroblast, retikulocyt og til sist en moden erytrocytt.

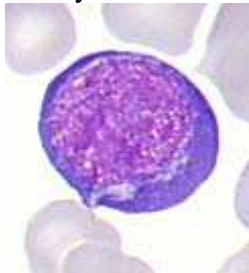
### **Cellekjerne og cytoplasma:**

De forskjellige celletypene i utviklingen karakteriseres ved:

- \* gradvis tilsynekomst av hemoglobin og forsvinning av ribonukleinsyre (RNA) i cellene.
- \* en kontinuerlig degenerering av cellens kjerne som til sist blir presset ut av cellen.
- \* gradvis tap av organeller i cytoplasma som for eksempel mitokondrier.
- \* en gradvis reduksjon av cellens størrelse.

## **DEN ERYTROIDE REKKE<sub>3,5</sub>:**

### Proerytroblast



Proerytroblasten er den yngste cellen i erytropoiesen. Den inneholder ikke hemoglobin og kan derfor ikke frakte oksygen. Finnes ikke normalt i blod. Men de kan opptre sporadisk i blod ved øket eller abnormal erytropoiese.

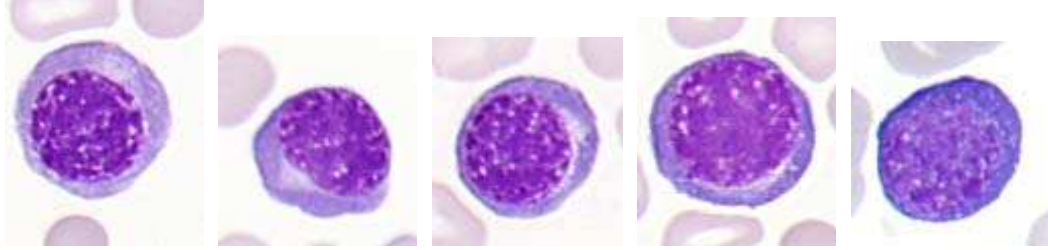
Finnes ved: Hemolytisk anemi

Erytroleukemi(AML - M6)

Polycytomia vera

Proerytroblastens kjerne er finstrukturert og fløyelsaktig, og har vanligvis tydelige nukleoler.

Cytoplasma er mørkt blått, lignende det en ser i en plasmacelle.

**Basofil erytroblast:**

Den basofile erytroblasten er neste trinn etter proerytroblasten i erytropoiesen. Den inneholder ikke hemoglobin og er derfor ikke i stand til å frakte oksygen. Finnes ikke normalt i blod. Men de kan opptre sporadisk i blod ved øket eller abnormal erytropoiese.

Finnes ved: Hemolytisk anemi

Erytroleukemi(AML - M6)

Polycytemia vera

Basofile erytroblaster skiller seg fra proerytroblasten ved å ha grovere kromatinklumping og ingen eller utydelige nukleoler. Den dominerende fargen på cytoplasma er blått/mellomblått, men det kan også ha litt rødt i seg.

**Polykromatisk erytroblast:**

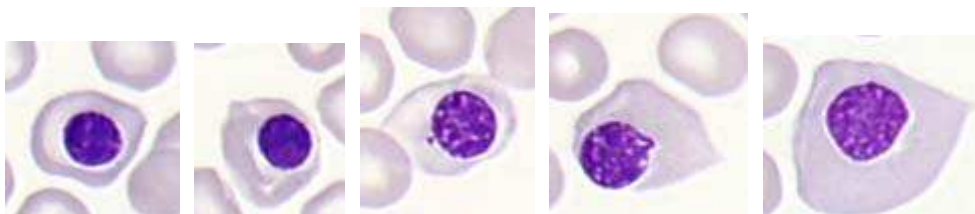
Den polykromatiske erytroblasten er neste modningstrinn i erytropoiesen. Inneholder en liten mengde hemoglobin, men ikke brukbar nok til å transportere oksygen. Finnes normalt ikke i blod.

Finnes ved: Hemolytisk anemi

Erytroleukemi(AML - M6)

Polycytemia vera

Den polykromatiske erytroblasten er mindre enn forgjengeren sin, den har mer cytoplasma og cytoplasma kan variere fra blågrått til gråorange (rødlig). Kjernens kromatinklumping er kraftigere og mer uregelmessig. Ingen nukleoler.

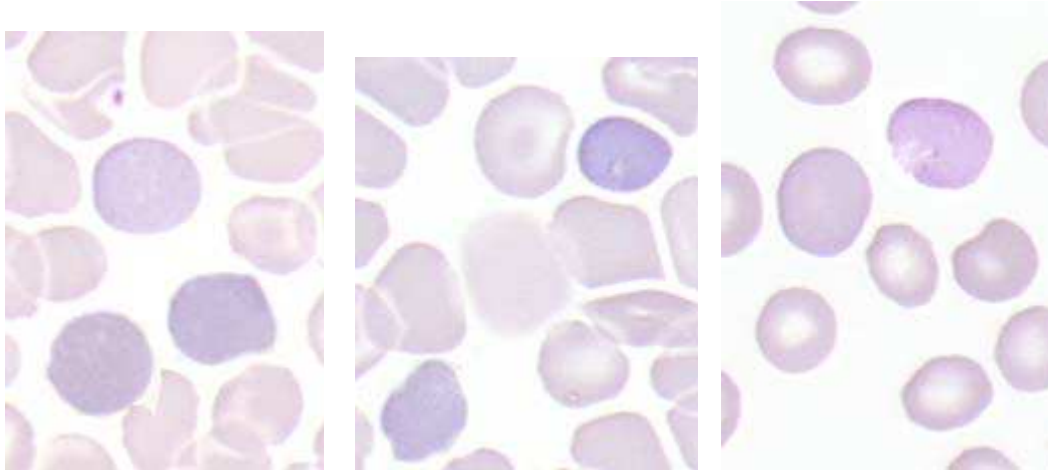
**Orthokromatiske erytroblaster:**

Den ortokromatiske erytroblasten er neste modningstrinn i erytropoiesen. Den er forløperen til den modne erytrocytten. Den ortokromatiske erytroblasten inneholder mer hemoglobin enn den polykromatiske erytroblasten, men er likevel ikke brukbar for oksygen transport. Finnes ikke normalt i blod. Men de kan ses hos premature nyfødte og også hos fullbårne nyfødte.

Finnes ved: Hemolytisk anemi  
Erytroleukemi(AML - M6)  
Polycytemia vera

Den ortokromatiske erytroblasten har orange med innslag av blått (rødlig) cytoplasma. Kjernen er relativt liten, har kraftig klumpet kromatinstruktur eller en fast blå-svart degenerert kerne (pyknotisk blekklattekjerne) .

### **Retikulytter (polykromasi):**

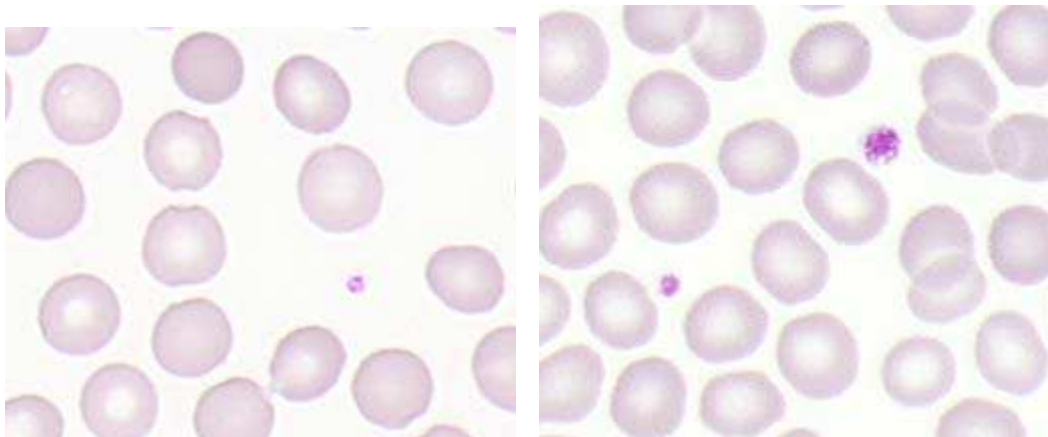


Erythrocytter med en grå-blå farge ses sammen med normalfargete erythrocytter. Denne grå-blå fargen, vanligvis karakterisert som unge erythrocytter, skyldes at de fremdeles inneholder et nettverk av ribonukleinsyre (reticulum) i cytoplasma som farges blått.

Finnes ved:

Øket erythropoiese  
Anemi  
Retikulytose

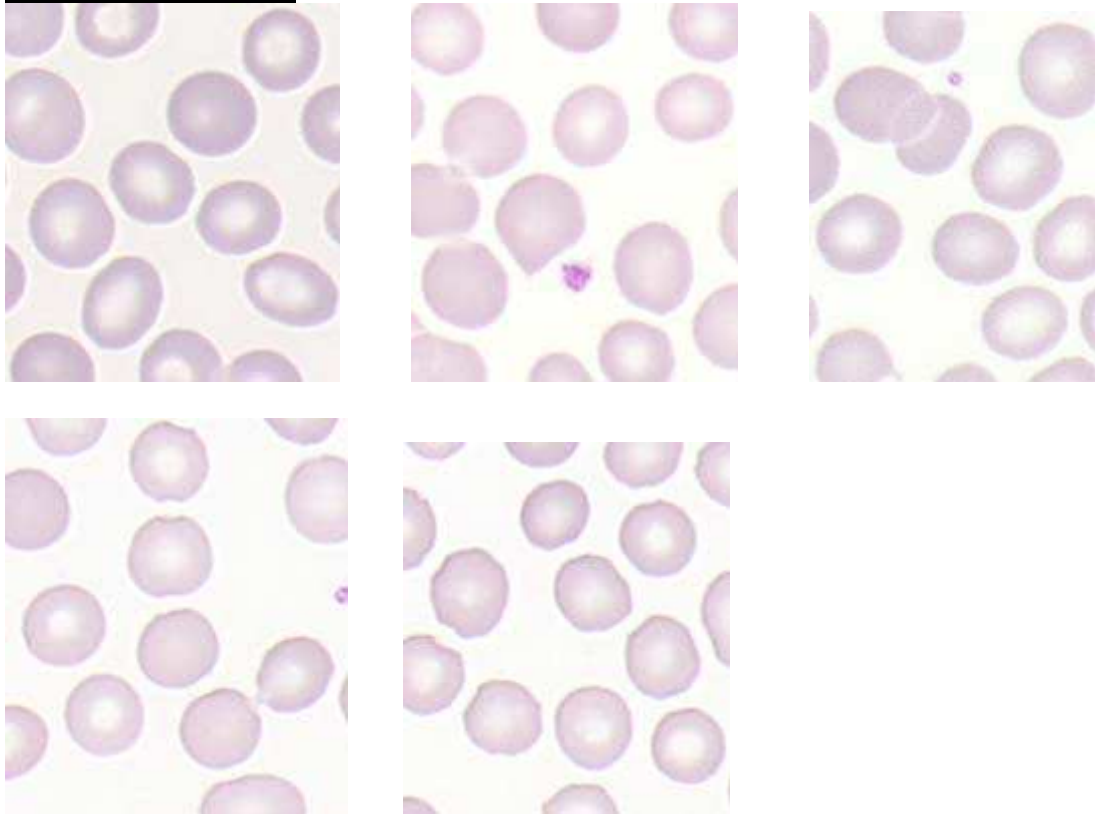
### **Moden erythrocytt:**



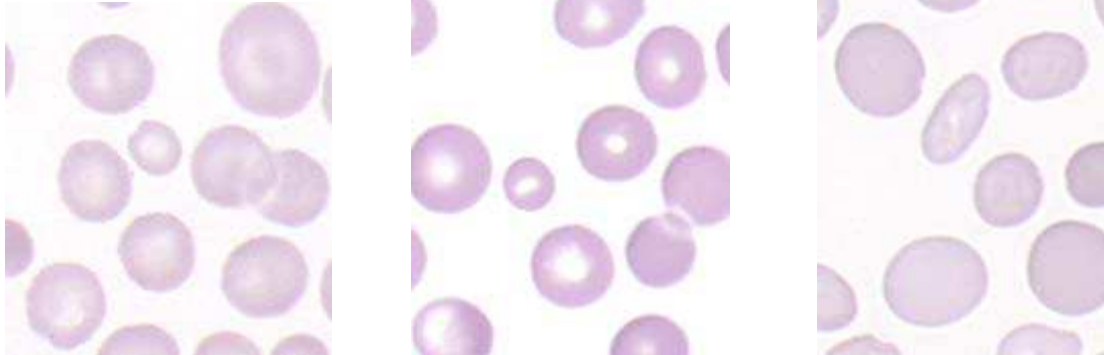
Modne erythrocytter inneholder hemoglobin. Erythrocyttens funksjon er å transportere oksygen fra lungene til vevet, og karbondioksyd fra vevet tilbake til lungene ved at det bindes til hemoglobin

**ERYTROCYTTER, VURDERING<sub>3</sub>:**

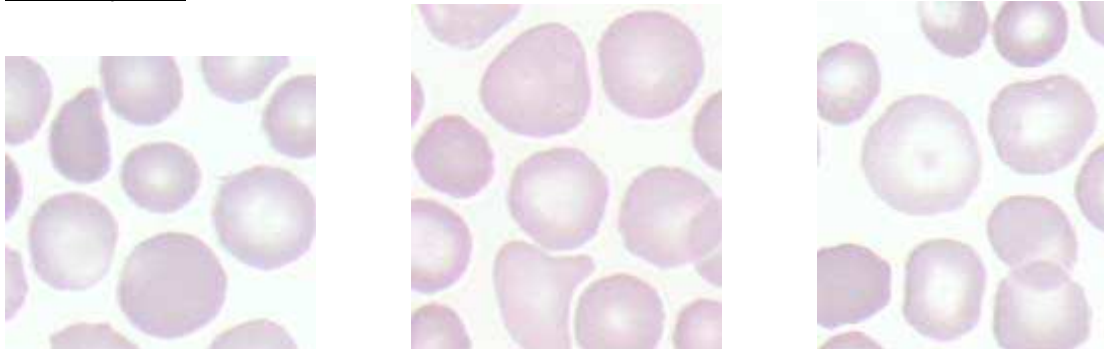
**Normale erythrocytter:**



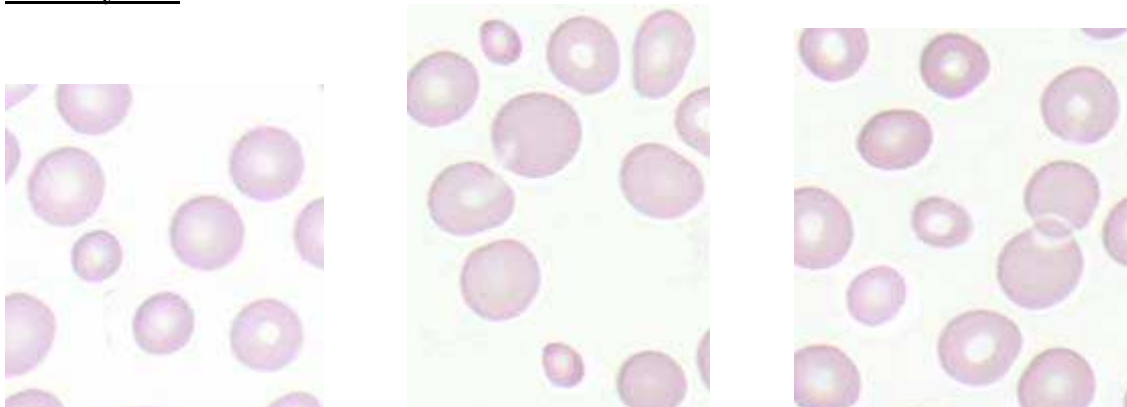
Normale erythrocytter har en diameter på 6 – 8  $\mu$ . Cellene har en fysiologisk sentral oppklaring som er diffust begrenset.

**STØRRELSE<sub>3,4,9</sub>:****Anisocytose (ulik):**

Ujevn størrelse på erythrocyttene. De ses ved alle sykdommer som rammer erythrocyttene.

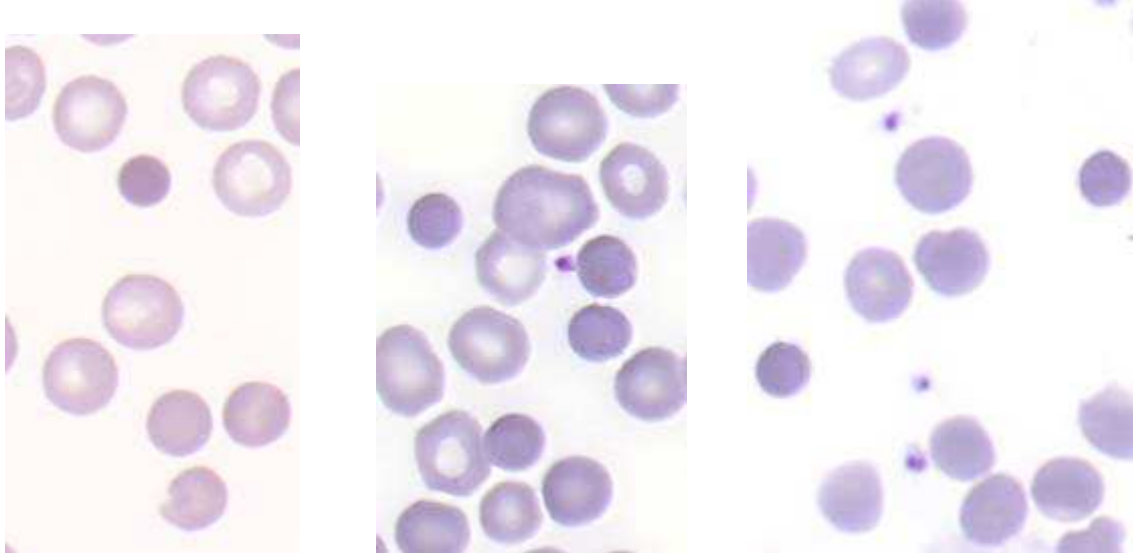
**Makrocytose:**

Makrocytter er erythrocytter som er større enn normalt. De er vanligvis unge erythrocytter. De finnes ved B12 – og folinsyremangel, ved leversykdommer, alkoholindusert anemi og hos pasienter med forhøyet antall retikulocytt. Svært store erythrocytter blir også kalt megalocytt.

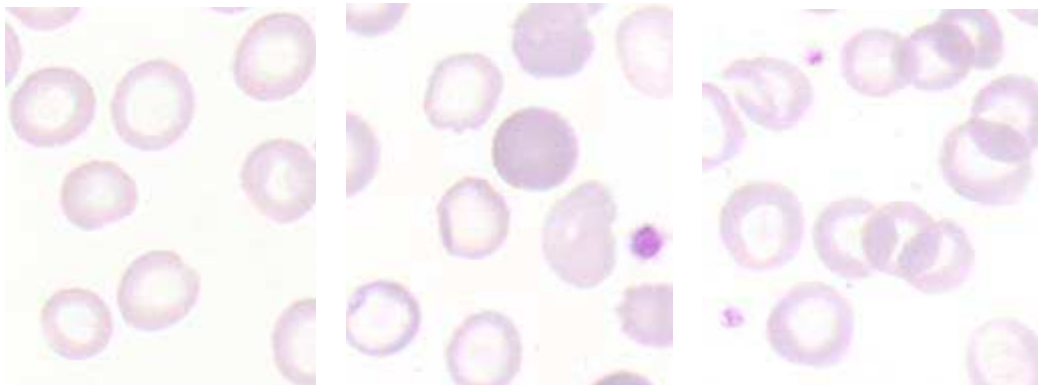
**Mikrocytose:**

Mindre erythrocytter enn normalt. Det finnes ved jernmangel, hereditær (arvelig) sfærocytose, mikroangiopatisk hemolytisk anemi og andre defekter i hemoglobinsyntesen.

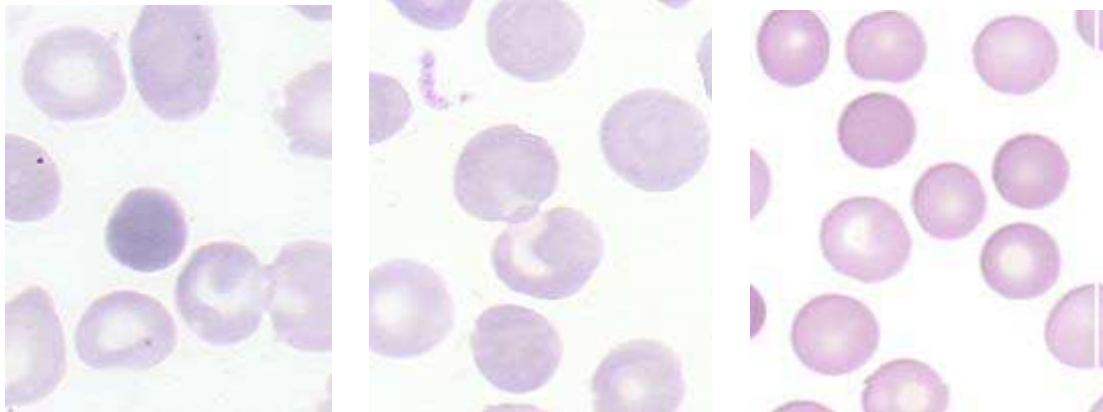


**Sfærocytose:**

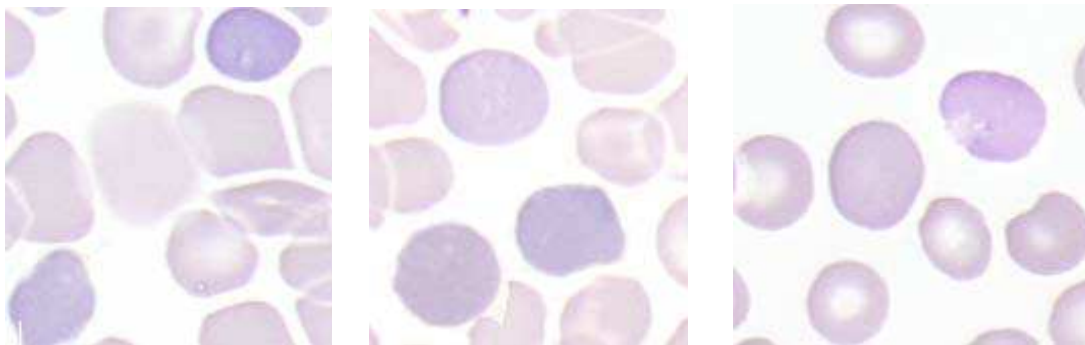
Kuleformete, oftest små erythrocytter, kraftig farget og uten sentral oppklaring. De forekommer ved heridetær sfærocytose, ved (autoimmun) hemolytisk anemi og etter transfusjon av gammelt blod.

**INNHold<sub>3,4,9</sub>:****Hypokrome celler:**

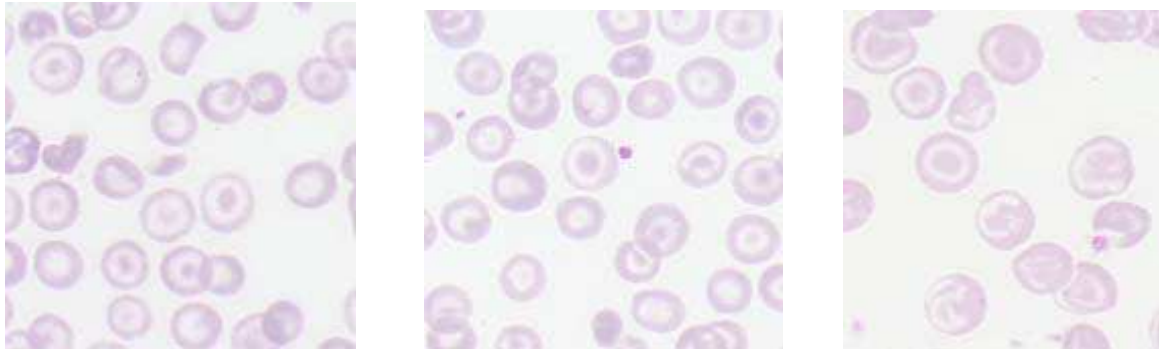
Erythrocyttene har et lavt hemoglobininnhold = lav MCHC, og de blir blekere (større oppklaring) enn normale celler. At cellene også blir små skyldes at hemoglobinet utgjør en stor del av innholdet i erythrocytten. Hypokromi ses ved jernmangel, thalassemi, hemoglobinopatier og ved anemier av annen årsak.

**Hyperkrome celler:**

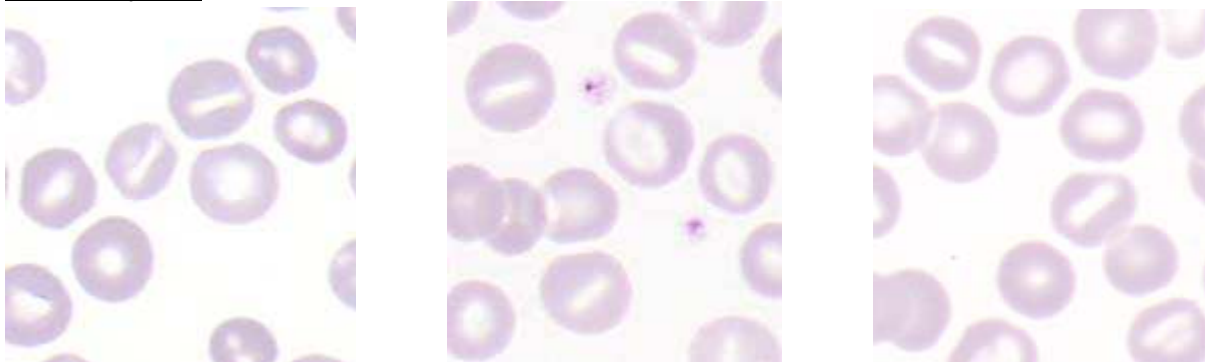
Ved hyperkromi har erythrocyttene et øket innhold av hemoglobin, de har lite eller ingen oppklaring. Når de hyperkrome cellene er små kalles de sfærocytter. Hyperkromi ses ved sfærocytose og hos premature nyfødte.

**Polykromasi (mange farger):**

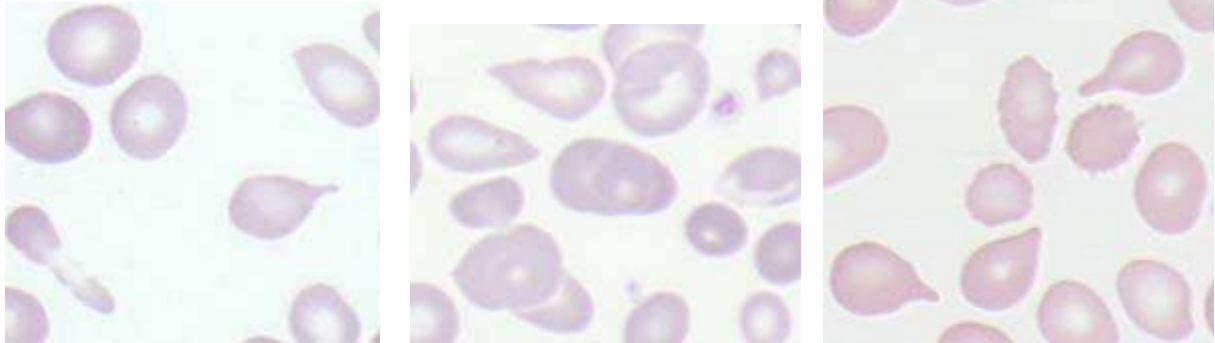
Polykromasi forekommer når erythrocytten utover hemoglobin som farges rødbrunt, også inneholder noe RNA som farges blått. Den gråaktige fargenyansen som fremkommer kalles polykromasi. Polykromatiske celler er altså retikulocytter. Disse forekommer ved hemolytiske anemier som har høyt antall unge erythrocytter. Polykromasi ses også som behandlingseffekt ved anemier, spesielt ved megaloblastære anemier. Ved myelofibrose vil man også se polykromasi.

**Target (blink) celler:**

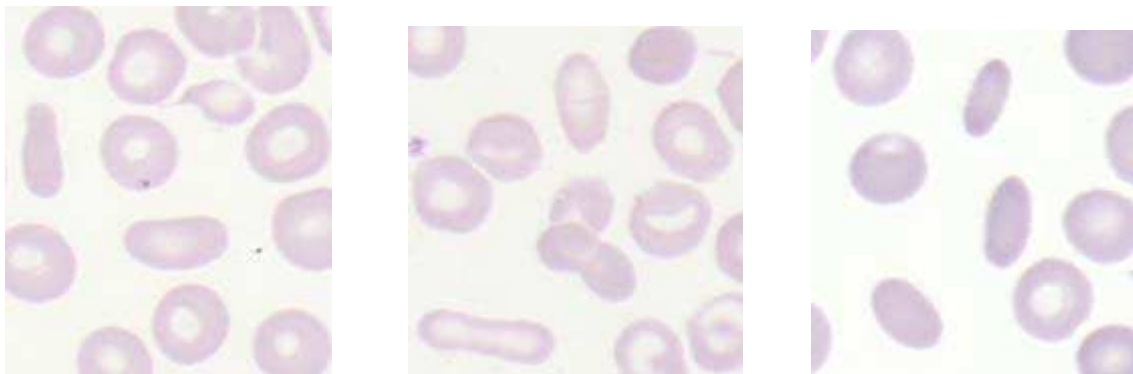
Erythrocytter med en ring av oppklaring rundt et hemoglobinisert sentrum. De kan ofte være et artefakt. De forekommer ved en rekke tilstander: hemoglobiopatier, leversykdommer, jernmangel og sideroblast-anemier, blyforgiftninger og hos splenektomerte pasienter etc. Den vanligste årsaken er leversykdom med galleveisokklusjon og jernmangel. Funn av targetceller har som regel ingen selvstendig diagnostisk betydning, men kan være med å understøtte diagnosen thalassemi

**Stomatocytter:**

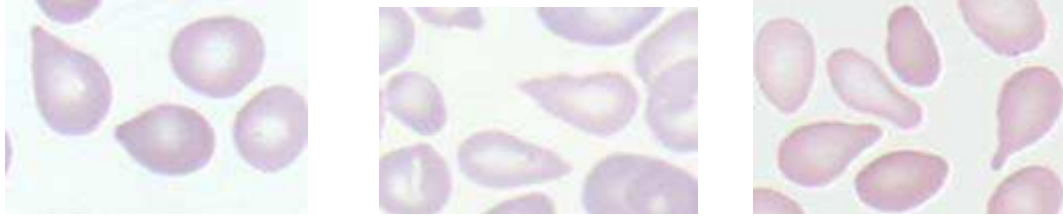
Stomatocytter er erythrocytter med en blek spalte i cellens senter. Forekommer arvelig, ved leverkirrrose og ved alkoholindusert anemi.

**FORM3.4.9:****Poikilocytose (forskjellig form):**

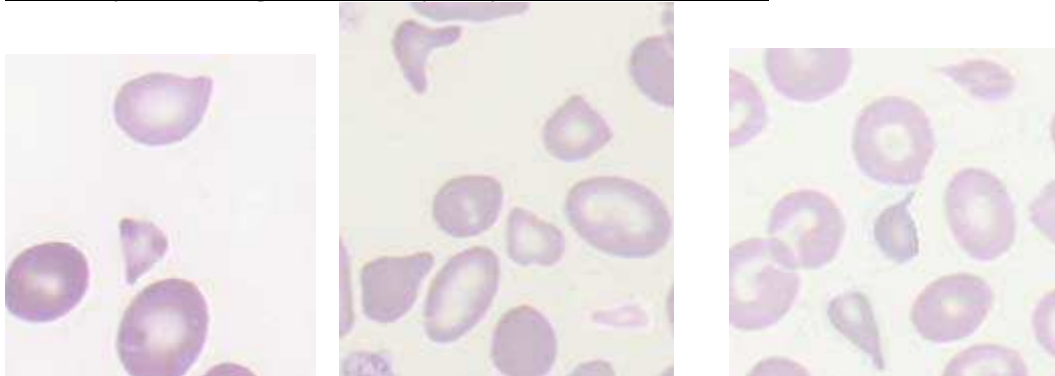
Dette er en generell betegnelse på unormalt formete celler (dråper, ellipseformer, schizocytter og sigdceller). Lett form av slik abnormalitet kan beskrives som poikilocytose. Klare/sikre abnormaliteter er viktig å spesifisere. Finnes ved alle sykdommer som rammer erytrocyttene, primært eller sekundært.

**Elliptocytose (=ovalocytter):**

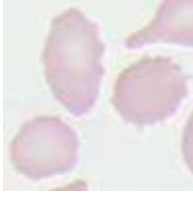
Noen få ovale erytrocytter kan ses normalt. Ovalocytter har som regel ingen selvstendig diagnostisk betydning. De ovale cellene varierer fra lett oval/eggformet til blyantformer. Finnes ved arvelig membrananomali som i de fleste tilfellene er uten komplikasjoner, men som kan utløse hemolytisk anemi. Ses også som ledd i en alminnelig poikilocytose ved for eksempel jernmangel. Blyantformer er et typisk funn ved jernmangel. Et lite antall ovalocytter ses også ved thalassemi og sigdcelleanemi. Makrocytære ovalocytter er typisk for megaloblastær anemi.

**Dråpeformer (teardrops-celler):**

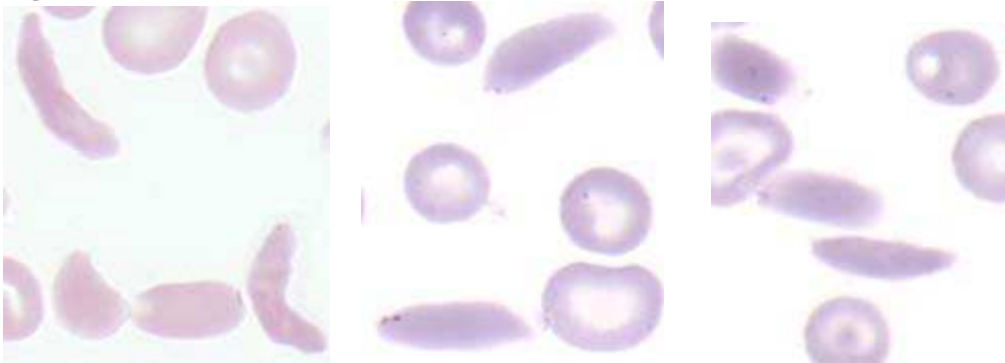
Dråpeformer er pæreformede erythrocytter som ofte også er hypokrome. Årsaken til at det oppstår dråpeformede erythrocytter vet man ikke, men i mange tilfeller synes det å være betinget av en produksjon av blodceller i milten. Ses særlig ved myelofibrose. Dersom man finner dråpeformer sammen med kjerneholdige røde og myelocytter tyder det sterkt på myelofibrose..... Også ved sekundær myelofibrose finner man dråper. Det er derfor viktig å gjøre oppmerksom på disse cellene. Dråper kan også ses som et ledd i en alminnelig brokete poikilocytose med elliptocytter osv ved jernmangel og ved megaloblastær anemi. Dråper ses også ved myeloproliferative sykdommer og hos pasienter som får cytostatikabehandling.

**Schistocytose (=fragmenterte erythrocytter, "helmet cells"):**

Ekstrem poikilocytose og fragmentering av erythrocyttene. Fragmenterte celler har stor diagnostisk betydning. De finnes ved mikroangiopatisk anemi som TTP (Trombotisk Trombocytopenisk Purpura), HEELP syndrome (Hemolysis + elevated liver enzymes + low platelets count), HUS (Hemolytisk Uremisk Syndrom) og AIHA (Autoimmun Hemolytisk Anemi). Særlig ved anemier forårsaket av mekanisk hemolyse (for eksempel DIC eller ved kunstige hjerteklapper) finner man schiztocytter. Skaden utløses av at fibrintråder skjærer erythrocyttene i stykker.

**Echinocyttter (piggepleceller/ Burr-celler):**

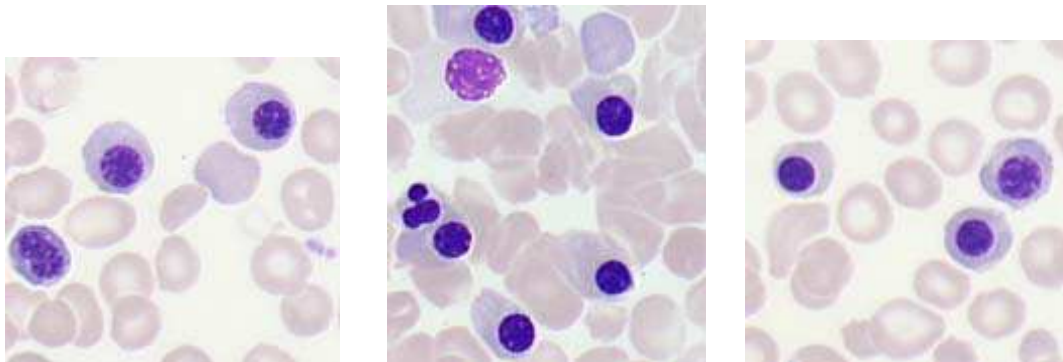
Om man finner at alle erytrocyttene har piggete utseende, så skyldes det som oftest feil ved utstryket, for eksempel urent objektglass eller at utstryket er laget på gammelt blod. Men piggeceller forekommer ved en del tilstander med lipoproteindefekter, cancer og særlig etter splenectomi. Ses også ved brannskader.

**Sigdceller:**

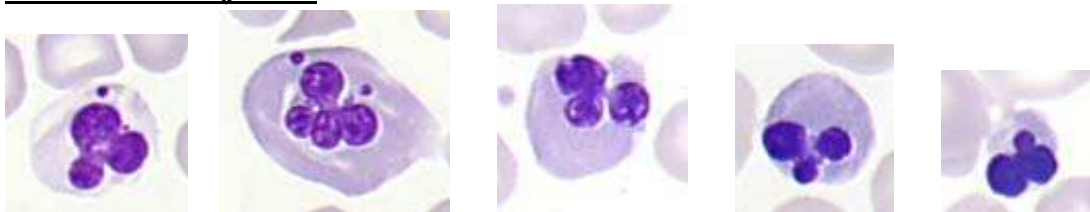
Sigdceller har form som en sigd. Formen skyldes lavt oksygenopptak eller lav pH i cellene. Sigdceller indikerer arvelig hemoglobinopati (HbS). Cellenes membran mister elastisiteten og forblir sigdformete. Sigdceller kan blokkere kapillærårene og kan føre til infarkt.

**INKLUSJONER<sup>3,4,9</sup>:**

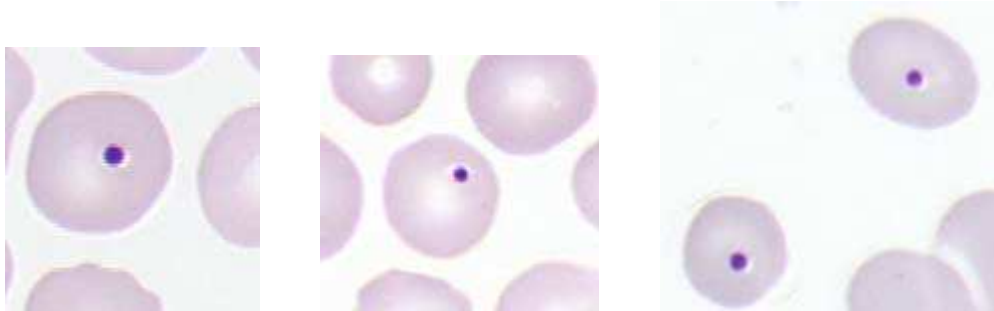
Inklusjoner omfatter partikler av forskjellig art, som kan forekomme i erytrocyttene. De nedenfor nevnte ses lett i May-Grünwald/Giemsa farget preparat med unntak av Heinz-legemer som ses i retikulocytffarging og Pappenheimer-legemer som ses best i jernfaring.

**Kjerneholdige erytrocytter, (NRBC, erytroblaster):**

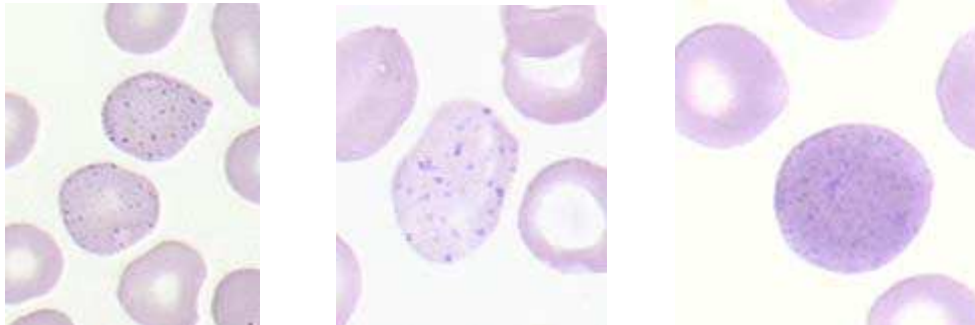
Kjerneholdige erytrocytter kan av og til være vanskelig å skille fra modne lymfocytter. Det som er karakteristisk for kjerneholdige erytrocytter er at kjernen oftest er helt sirkelrund, har svært grovt klumpet kromatinstruktur og er som regel sentralt plassert i cellen. Cytoplasmaet vil nesten alltid være polykromatisk, altså sjelden rent blått som hos lymfocyttene. Kjerneholdige erytrocytter forekommer i perifært blod sammen med polykromasi ved en rekke tilstander: 1) Stort behov for nye erytrocytter, ved for eksempel hemolytisk anemi eller etter et stort blodtap. 2) Som ledd i sykdommen myelofibrose, her sammen med dråpeformete erytrocytter og myelocytter. 3) Ved fortregning av av den normale benmarg av metastaser eller myelomatose, her oftest sammen med myelocytter. Kombinasjonen myelocytter/erytroblaster kalles også et leukoerytroblastisk blodbilde. 4) Kjerneholdige erytrocytter er dominerende ved den sjeldent forekommende akutte erythro-leukemi (M6). 5) NRBC ses hos nyfødte.

**Rosettdannede kjerner:**

Dette er unormale kjerner i erytroblasten. Abnormiteten skyldes ineffektiv eller forstyrret erythropoiese. Rosettformete kjerner kan også ses ved øket erythropoiese. Finnes ved erytroleukemi (AML-M6), megaloblastær anemi og dyserythropoiese.

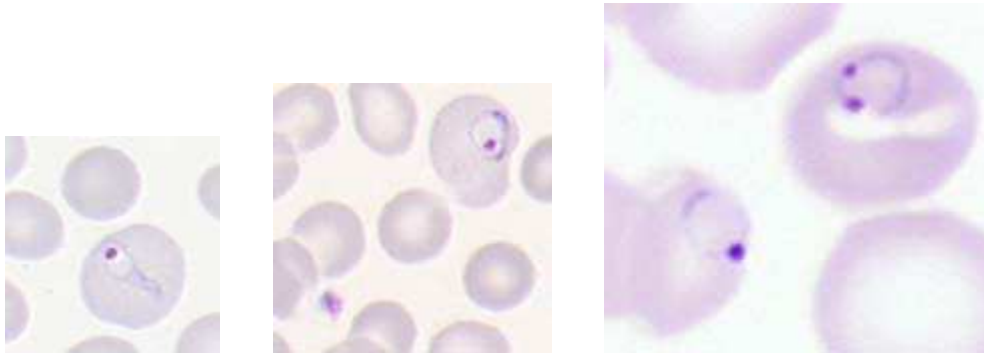
**Howell- Jolly legemer:**

Howell-Jolly legemer er et stort rundt og regelmessig basofilt korn som har samme struktur som en kjerne, og betraktes som kjernerest (DNA). Da milten normalt fjerner disse DNA-restene forekommer Howell-Jolly legemer særlig hos pasienter hvor milten er fjernet (splenektomi) eller av annen årsak ikke fungerer. Kan også ses ved grave anemier (megaloblastær anemi).

**Basofil punktering**

Basofil punktering er små, fine og diffuse basofile korn. De består av kondensert RNA, dvs sammenklumpete ribosomer. Det kan være vanskelig å se dem uten fin-fokusering. Man finner dem ved en rekke tilstander som blyforgiftning, thalassemi, grave anemier, leukemier etc.



**Malaria-parasitter:**

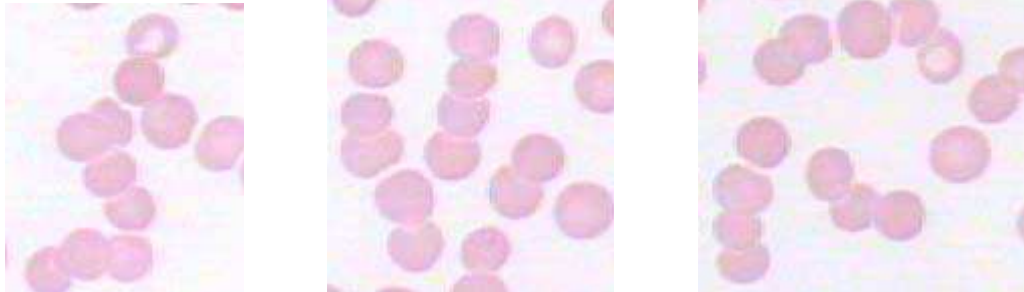
Ses som små organismer med blått cytoplasma og et sort-rødt kromatinkorn (DNA) liggende inne i en erythrocytt. Det er viktig å skille trombocytter som ligger oppe på en erythrocytt fra malaria-parasitter: Parasitten skal både ha et rødt kromatinkorn og den blå cytoplasmaringen, det har ikke en trombocyt. Neste trinn er å bestemme hvilke type malaria det dreier seg om, men det er en spesialistoppgave. Malaria kan utvikle seg svært akutt med dødelig utgang på få timer. 4 typer malaria (plasmodium) fører til sykdom hos menneskene: 1. Plasmodium vivax 2. Plasmodium falciparum 3. Plasmodium malariae 4. Plasmodium ovale.

**Pappenheimer legemer (jern-granula):**

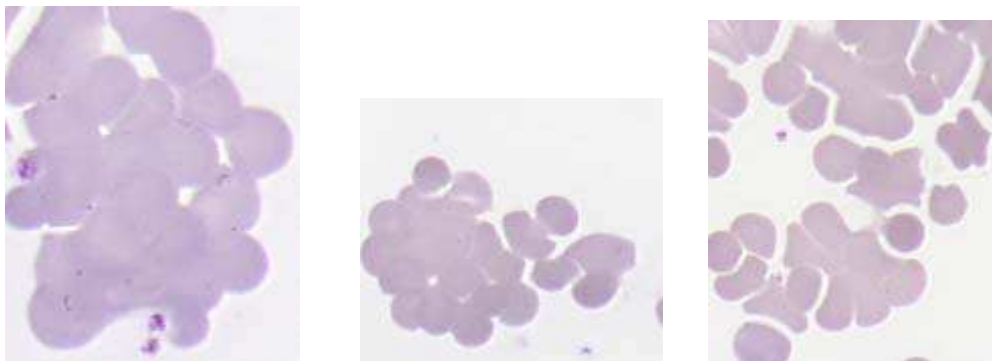
Som oftest finner man 2 – 5 basofile korn, helst eksentrisk plassert og litt større enn kornene ved basofil punktering. Pappenheimer-legemer består av ferritinaggregater. Farger man slike utstryk med jernfarging, blir kornene positive. Det beviser at de representerer nonjern- (frie jern-) granula, og slike jernfargete erythrocytter kalles siderocytter. Er man i tvil om differensiering mellom basofil punktering og Pappenheimer legemer, så bør slike utstryk jernfarges. Basofile punkteringer er ikke jern positive. Pappenheimer legemer forekommer ved sideroblast anemi, etter splenectomier og ved defekter i hemoglobinsyntesen.

**Heinz legemer:**

I motsetning til de andre inklusjonslegemer ses ikke Heinz legemer i Giemsa-farget utstryk. De kan lettest påvises ved å blande 1 del EDTA-blod og 4 deler 0,5% methylolett i isotonisk saltvann. Blandingen står i 10 minutter, deretter lages utstryk som for retikulocytter. Man finner som regel bare en Heinz inklusjon i periferien av en erythrocytt. Heinz legemer er denaturert (oksydert) hemoglobin og forekommer særlig ved hemolytiske anemier, forårsaket av medikamentell behandling eller av kjemikalier.

**AGGLUTINASJONER<sup>3,4,9</sup>:****Pengerulldannelse:**

Erythrocyttene legger seg i kjeder – pengeruller i utstryket, også i områder hvor tettheten ikke er så stor. Ses ved forandringer i plasmaprotein-sammensetningen. Høye fibrinogen- og immunoglobulin-konsentrasjoner øker tendensen.

**Erythrocyttagglutinasjon:**

Erythrocyttene klumper seg sammen både i blodglasset og i utstrykspreparatet. Årsaken er som regel kuldeagglutinerer dvs antistoffer som reagerer ved lave temperaturer. Kan også skyldes varmeagglutinerer. Finnes ved autoimmune sykdommer, infeksjoner, KLL og lymfom.

## LEUKOCYTTER<sup>1,9</sup>:

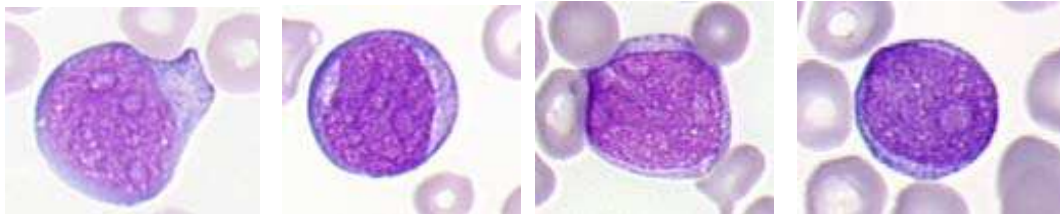
I et vellykket utstrykspreparat vil fordelingen av monocytter, eosinofile celler, nøytrofile celler og lymfocytter være praktisk talt den samme langs sidekanten og i midtaksen hvis man holder seg til den distale halvpart av preparatet. Langs sidekantene er det litt større tetthet av leukocytter, slik at mikroskoperingen går raskere. Dessuten er cellene bedre strukket ut langs sidekantene, slik at man letter ser forskjell på blaster og lymfocytter. Store umodne celler vil også lettere finnes langs sidekanten enn i midtaksen. Leukocytterne skal være velpreparerte og fremby de nødvendige detaljer. Er de små med mørke kjerner uten struktur, kan de ikke bedømmes. For tynn film og hakkete utstryksglass gjør at leukocytterne hopper seg opp i halen og langs kanten. Normalt ses 1 – 2 leukocytter og ca 10 trombocytter per synsfelt med forstørrelse 100x. Diffensialtelling av leukocytter har bare mening hvis korrelert til det totale leukocytantall.

## CELLEMODNING<sup>4</sup>:

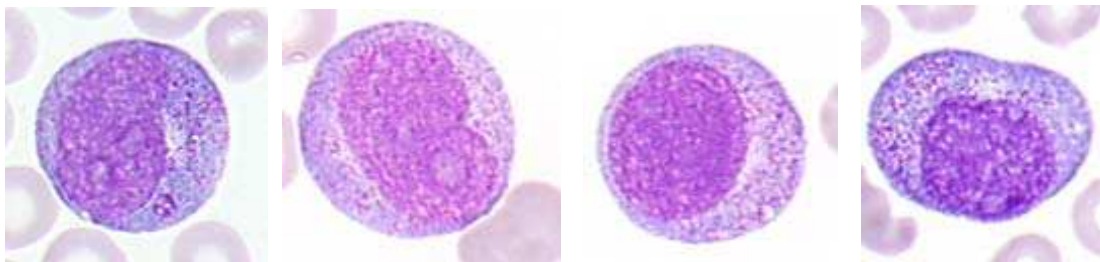
### Generelle modningstrekk:

**Cellekjernen:** Kjernens andel av cellevolumet avtar med stigende modenhet. Cellekjernens kromatinstruktur blir grovere med tiltagende modenhet. Det kan være vanskelig å vurdere kromatinstrukturen, men det viktigste er å avgjøre om en celle er en blast eller ikke. Nukleoler er RNA-ansamlinger (blå) inne i cellekjernens DNA (rødfiolett). Nukleoler er karakteristiske for aktive proteinproduserende celler, og er dermed ikke spesifikke for blaster, som mange tror. Det vil heller ikke alltid være synlige nukleoler i en blast. Men i den nøytrofile rekken er synlige nukleoler tegn på at cellen er en blast eller en promyelocyt. Motsatt kan en celle gjerne være en blast eller promyelocyt selv om det ikke er synlige nukleoler.

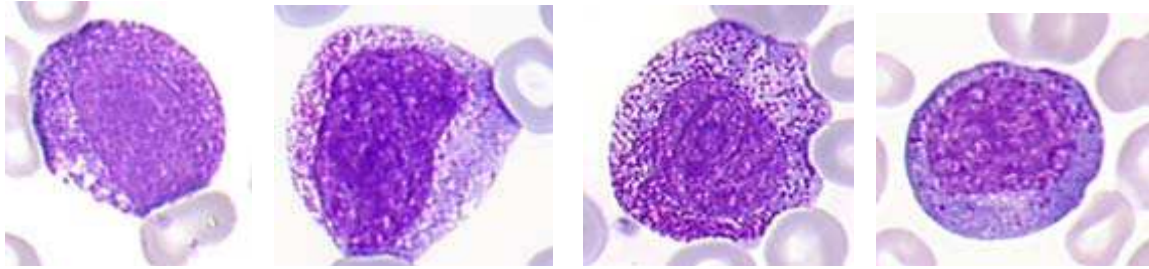
**Cytoplasma:** Cytoplasmaets farge forteller også om cellens modningsgrad, eller rettere sagt dens aktivitet. RNA farger cytoplasmaet blått. RNA inngår i proteinsyntesen, dvs at en kraftig blåfarge er ensbetydende med en kraftig proteinsyntese. Det ses hos myeloblasten og promyelocytten, hvor proteinene i de primære granula dannes. Under myelocytstadiet hvor de sekundære granula dannes, avtar cytoplasmaets blåfarge og går over i en ganske lys rosa farge. Granulering av cellen inngår også i vurdering av cellens modenhet. De røde primære granula dannes sist i myeloblaststadiet og i promyelocytten. Vanligvis vil tilstedeværelsen av primære granula medføre at cellen betegnes som promyelocyt. Men det finnes en såkalt ”type 2 blast” som har enkelte granula, men for lite cytoplasma til å være en promyelocyt. Ved hver celledeling etter promyelocytstadiet halveres innholdet av primære granula og de mister sin klare røde farge. Samtidig kommer sekundære spesifikke granula til (nøytrofile, eosinofile og basofile).

**DEN MYELOGENE REKKE<sub>3,4,9</sub>:****Myeloblast:**

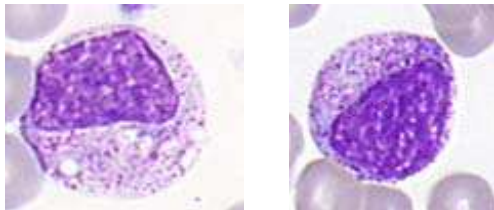
Relativ stor celle, 12 – 18  $\mu$ . Kjernens fraksjon av cellevolumet er ca 2/3. Vanligvis rund eller lett oval kjerne med finmasket kromatinstruktur. 1 eller flere nukleoler der nukleol-membranen er vel avgrenset mot omgivende kjernestruktur. Nukleolene er lyse blå. Cytoplasma er blått med ingen eller få azurofile granula. Kan også se Auerstaver. Klassifisering av Myeloblasten: Type I Myeloblast: Agranulert Type II Myeloblast: Få azurofile granula Myeloblaster ses ved KML, AML, myelomonocytteleukemi (AML M4), monocytteleukemi (AML-M5)

**Promyelocyt:**

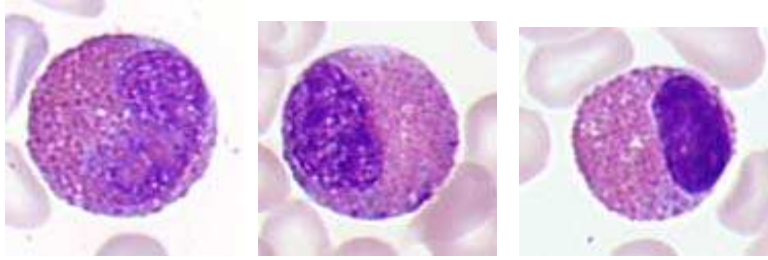
Oftest noe større enn myeloblasten, 14 – 24  $\mu$ . Kjernens fraksjon av cellevolumet er ca 1/2 - 2/3. Vanligvis rund eller oval kjerne med finmasket eller lett klumpet kromatinstruktur. 1 eller flere nukleoler. Cytoplasma er blått, men kanskje en tanke lysere enn blastens. Det inneholder få eller mange små azurofile, distinkte, purpurfargete granula. Disse ligger ofte i hauger inn til kjernen eller perifert i cytoplasma. Kan også se Auerstaver. Promyelocytter ses ved svært alvorlige infeksjoner, KML, AML, myelomonocytteleukemi (AML M4), monocytteleukemi (AML-M5)

**Myelocytt.**

Størrelse: 10 – 18  $\mu$ . Kjernens fraksjon av cellevolumet er ca 1/2. Her begynner differensieringen. Skiller mellom 3 typer med ulik granulering. Kjernen har samme struktur, rund, oval eller lett nyreformet. Variabel grad av kromatinklumping. Kromatinet er blitt grovere og til dels i klumper. Ingen nukleoler. Cytoplasma er blitt mer modent dvs svakt grålig eller begynnende røddlig. De 3 typer granulering: 1) Nøytrofile: Små, fine, gråblå granula. 2) Eosinofile: Store, dråpeformede og klart lysende røde granula. 3) Basofile: Vanligvis store, ofte dråpeformede, blåsvarte granula. Myelocytter ses ved alvorlige infeksjoner, KML, AML, myelomonocytteleukemi (AML M4), monocytteleukemi (AML-M5)

**Metamyelocytt****Nøytrofile metamyelocytter.**

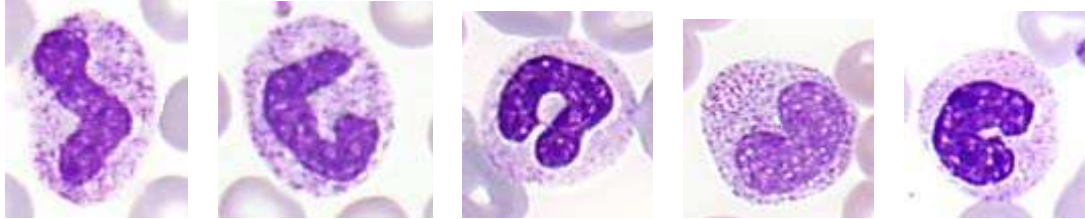
Størrelse: 10 – 17  $\mu$ . Tykk hestesko eller nyreformet/pølseformet kjerne, 3 typer granulering. Kjernens fraksjon av cellevolumet er <1/2. Kjernen har kromatinklumping, ingen nukleoler. Cytoplasma er røddlig. Skille myelocytt – metamyelocytt: Dersom kjernens bredde er mindre enn halvparten av lengden, er det en metamyelocytt. Metamyelocytter ses ved infeksjoner, KML, MDS, ineffektiv hemopoiese. Ses også sporadisk i en normal blodprøve.



### **Eosinofile metamyelocytter.**

Eosinofile metamyelocytter ses ved allergi, parasittinfeksjoner, hypereosinofile syndrom, cancer, gastrointestinale sykdommer, arvelighet, hudsykdommer, KML.

### **Stavkjernet granulocyt:**



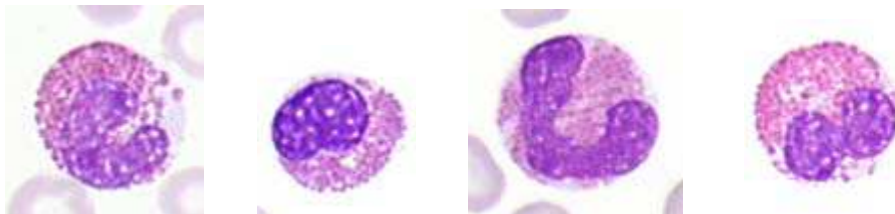
### **Stavform av nøytrofile granulocytter.**

Størrelse: 10 – 15  $\mu$ . Kjernens fraksjon av cellevolumet er ca 1/4. Stav eller pølseformet kjerne, 3 typer granulering. Kjernens kromatin er kondensert og grovt, klumpet, ingen nukleoler.

Cytoplasma er røddlig.

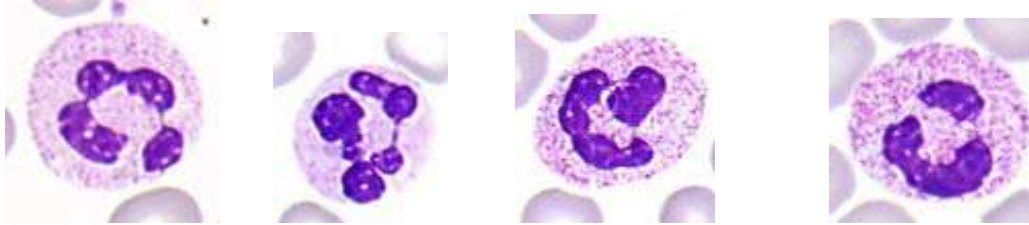
Skille moden granulocyt – stavkjernet: Dersom kjernens tynneste del er mer enn 1/3 av den tykkeste er det en stavkjernet celle.

Ser 0 – 6% staver i en normal blodprøve. Staver ses ved infeksjoner, Pelger-Huët anomali, pseudo Pelger-Huët anomali, KML, MDS, ineffektiv hemopoiese. Store stavformete celler ses ved B12/folinsyre-mangel (megaloblastær anemi) og sekundært ved KML.



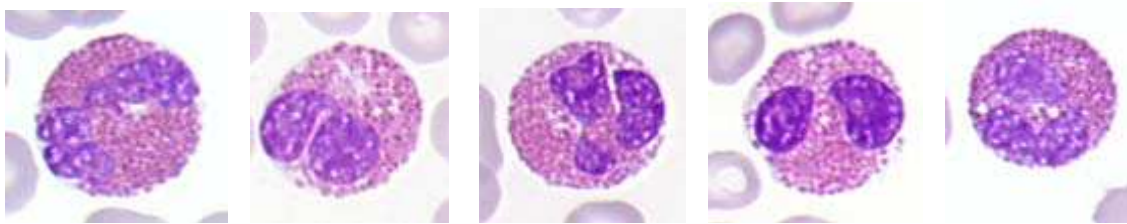
### **Eosinofile stavformete granulocytter.**

Eosinofile stavformer ses ved allergi, parasittinfeksjoner, hypereosinofile syndrom, cancer, gastrointestinale sykdommer, arvelighet, hudsykdommer, KML.

**Modne granulocytter:****Modne nøytrofile granulocytter.**

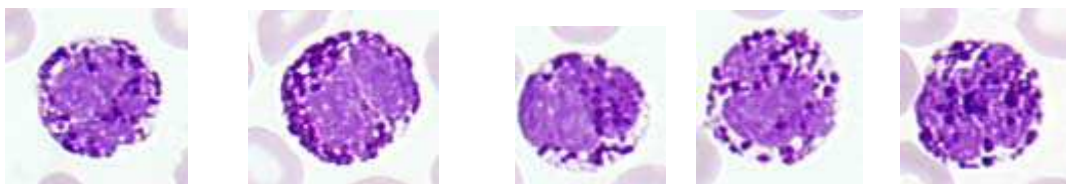
Størrelse: 10 – 15  $\mu$ . Kjernens fraksjon av cellevolumet er ca 1/4. Lappedelt kjerne, 2 – 5 tydelige lapper bundet sammen med ”tråder”, 3 typer granulering. Kjernen har sterkt kondensert og grovt klumpet kromatin, ingen nukleoler. Cytoplasma er rødlig. Øket antall granulocytter ses ved infeksjoner og ved myeloproliferative sykdommer.

Nedsatt antall granulocytter ses ved kjemoterapi, manglende immunforsvar, medfødt nøytropeni, megaloblastær anemi.

**Modne eosinofile granulocytter:**

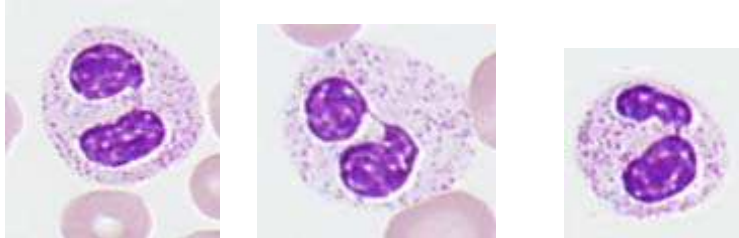
Eosinofile celler karakteriseres ved at de har relativt store, rødorange korn i cytoplasma. Kjernen har vanligvis to segment.

De ses i øket antall ved allergi, parasittinfeksjoner, hypereosinofile syndrom, cancer, gastrointestinale sykdommer, arvelighet, hudsykdommer, KML.

**Modne basofile granulocytter:**

Størrelse som de nøytrofile cellene. Basofile celler har mørkt fargete korn. De basofile granula er oppløselige i vann. Er utstryket utsatt for fuktighet før fiksering eller er dårlig fiksert, kan kornene bli borte og etterlate seg små runde og fargeløse områder i cytoplasma.

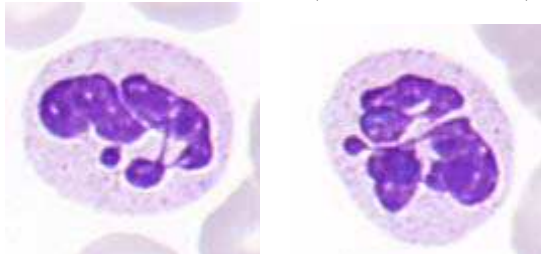
Øket antall ses ved KML.

**GRANULOCYTTER, VURDERING:****KJERNEFORANDRINGER<sup>3,4,5,9</sup>:****HYPOSEGMENTERING (venstreforskyvning):**

**Hyposegmentering (brilleform, dumbbell nukleus):** Hyposegmentering vil si 1 – 2 kjernesegmenter. Ses ved sepsis, bakteriell infeksjon. Kan også ses som arvelig anomalitet uten klinisk betydning (**Pelger- Huët**). Oftere ses det ved myelodysplasi (pseudo- Pelger- Huët).

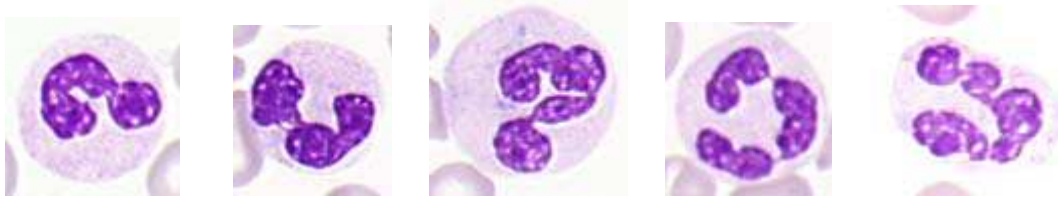
**HYPERSEGMENTERTE CELLER (høyreforskyvning):**

**Hypersegmentering:** 5- eller flere kjernesegmenter. Typisk ved megaloblastær anemi (B12- og/eller folinsyremangel). Ses også ved uremi og ved noen former for leukemi (myelodysplasi). Av og til ser man såkalte makropolycytter, som utover å inneholde mange segmenter også er svært store. Disse cellene har hoppet over en celledeling og inneholder dobbelt kjernemateriale

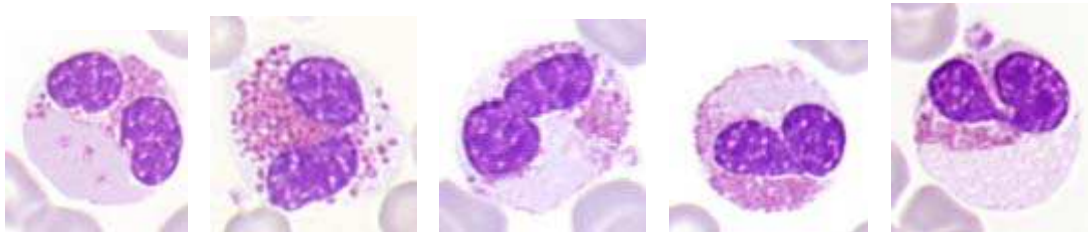
**TROMMESTIKKERE (DRUMSTICKS)**

”Drumsticks” er trommestikkerformete vedheng til kjernen på den nøytrofile cellen. Dette er et kjønnsrelatert fenomen som opptrer hos kvinner.

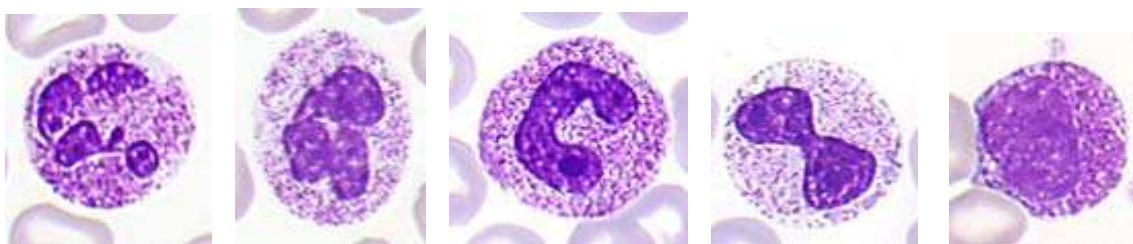


**CYTOPLASMAFORANDRINGER<sub>3,4,5,9</sub>:****AGRANULERING / HYPOGRANULERING:****Agranulerte celler:**

Agranulering / hypogranulering betyr manglende eller svak granulering. Typisk for myelodysplastisk syndrom (MDS).

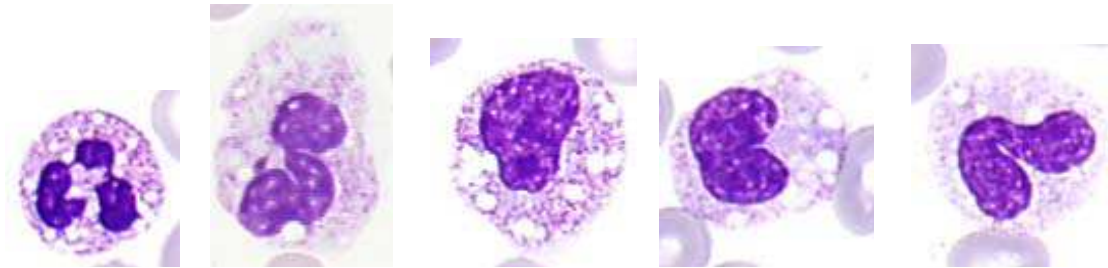
**Hypogranulerte eosinofile granulocytter:**

De hypogranulerte eosinofile cellene har den samme funksjonen som normale eosinofile, men pga den reduserte granuleringen fungerer de ikke optimalt. Ses ved hypereosinofili syndrom, KML og eosinofil leukemi.

**TOKSISK GRANULERING:**

**Bildet viser granulocytter, staver og en metamyelocyt med toksisk granulering.**

Toksisk granulering er kraftig – grov granulering som skyldes primære granula. Ses ofte ved bakterielle infeksjoner, men kan også forekomme hos for eksempel normale gravide.

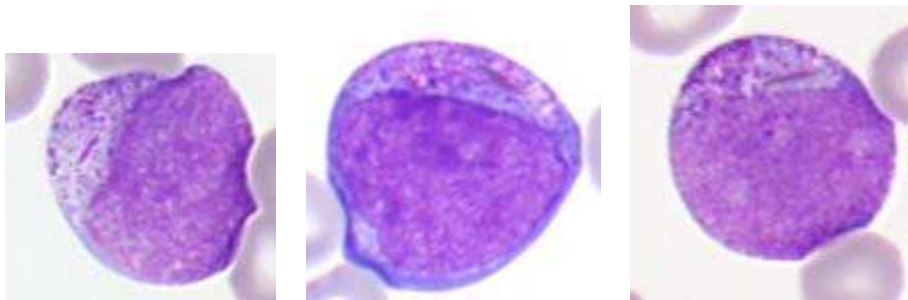
**VAKUOLISERING:**

Bildene viser granulocytter og staver med vakuolisering.

Vakuolisering finner man ikke hos friske, men ses ved økte metabolske prosesser som ved bakterielle infeksjoner/sepsis. Kan også ses ved alkoholforgiftning. Det er en opphopning av fagocytierende materiale. NB! Forekommer rikelig når blodet blir gammelt.

**AUERSTAVER:**

**Bildene viser blaster med auerstaver.**

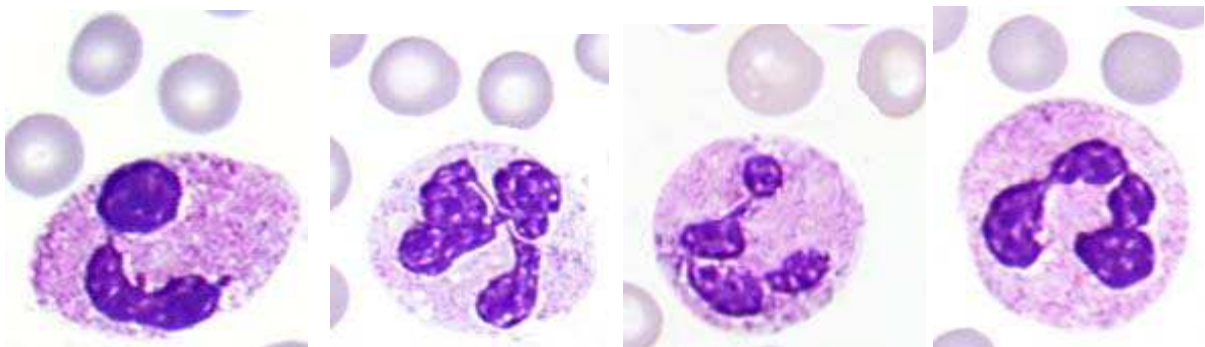
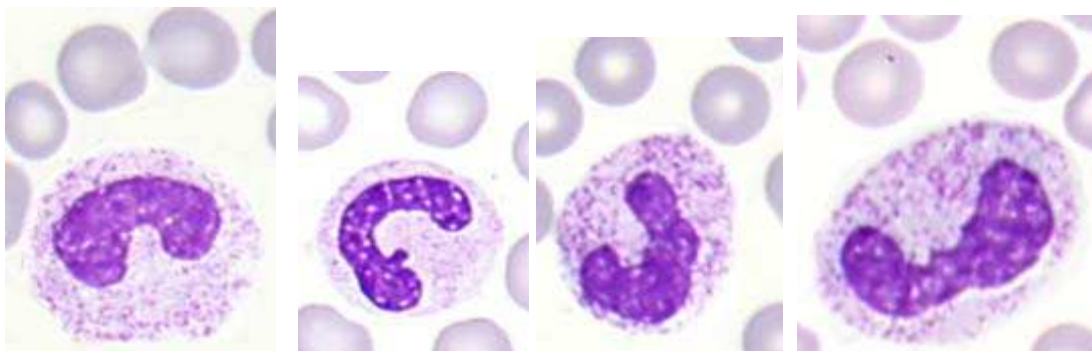


**Bildene viser promyelocytter med auerstaver.**

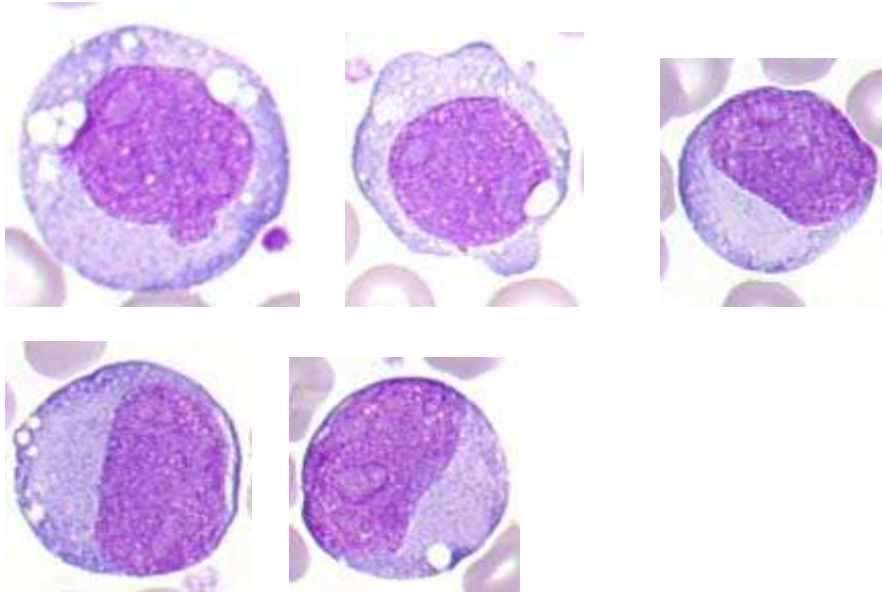
Auerstaver er asurofile inklusjoner som kun ses ved leukemiske tilstander (ikke-lymfatiske).

**DÖHLE LEGEMER:**

Döhle legemer er små, bleke grå-blå partikler. De er et tegn på infeksjon og opptrer derfor ofte sammen med toksisk granulering, men de kan også forekomme ved brannskader og graviditet. Ses også ved May-Hegglin anomali og MDS.

**ANNET<sub>3,5</sub>:****KJEMPESTORE NØTROFILE CELLER, SEGMENTERTE - STAVER:****Store nøytrofile celler.****Store stavkjernete nøytrofile.**

Store segmenterte og staver av nøytrofile er abnormale celler. De har samme funksjonen som en segmentert nøytrofil. De finnes normalt ikke i blod, men ses ved vitamin B12-mangel, folinsyremangel (megaloblastær anemi) og som et sekundært symptom til sykdommer som KML

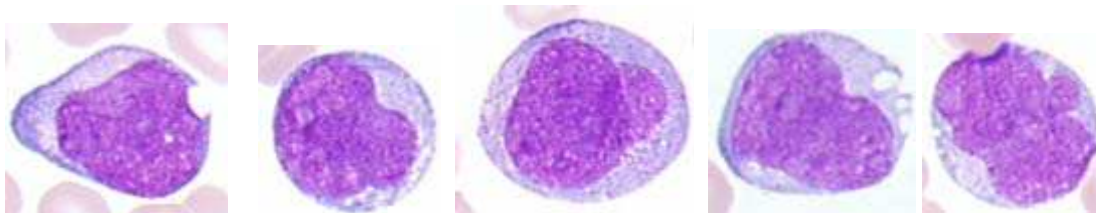
**MONOCYTT-REKKEN<sup>3,4,5,9</sup>:****MONOBLAST**

Typisk er store og meget tallrike nukleoler, som med en tykk nukleolmembran er skilt fra det omgivende kromatin.

Ofte er kromatinklumpingen samlet rundt nukleolene. Kjernen er vanligvis oval eller lett nyreformet.

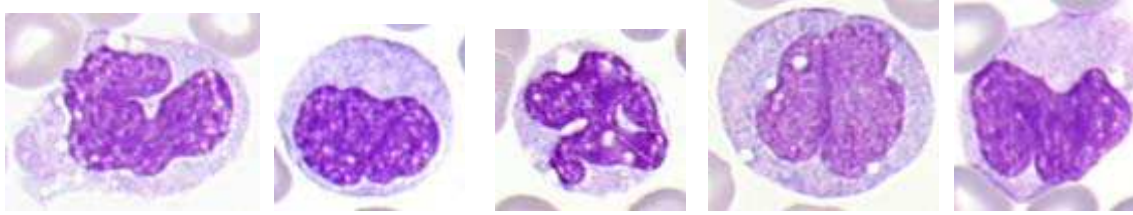
Cytoplasma er rikelig, svakt blå-fiolett eller gråaktig og uten granula.

Monoblaster ses ved myelomonocytteleukemi (AML-M4), monocytteleukemi (AML-M5) og kronisk myelomonocytteleukemi (KMMoL).

**PROMONOCYTTER (unge monocytter):**

Den unge monocytten (promonocytten) er forløperen til monocytten. Den unge monocytten produserer substanser som er giftig for invaderende bakterier. Bakteriene fagocytteres av monocyttene.

Promonocytten finnes ikke normalt i blodbanen, men ses ved alvorlige infeksjoner, myelomonocytteleukemi (AML-M4) og kronisk myelomonocytteleukemi (KMMoL).

**MONOCYTTER:**

Under normale forhold er denne blodets største celle. Kjernen har grovt kromatin uten nukleoler. Formen er meget variabel, men vanligvis nyreformet.

Cytoplasmaet er rikelig og inneholder fin azurofil og nøytrofil granulering. Men de kan også savnes helt. Cytoplasmafargen er lys blå eller vanligst grå-blå. Denne grå-blå, litt skiferaktige fargetonen, som ofte også er karakteristisk for hele cellen, er meget typisk for alle cellene i monocyttekket.

I blant kan det være vanskelig å skille monocyttene fra store lymfocytter. Her kan ofte den skifergrå fargen til monocytten være til hjelp.

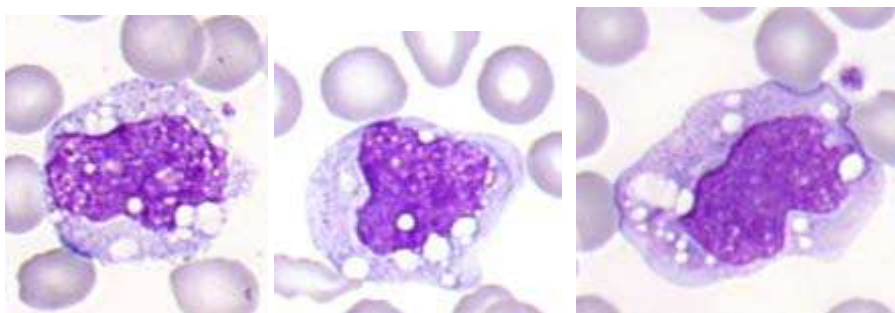
Ellers karakteriseres lymfocytene av lyse og klare farger både i kjernen og cytoplasma. De har ikke granula bortsett fra et fåtall store azurkorn, videre er også kromatinet i kjernen hos lymfocytene mye tettere. Monocyttekjernen har ofte hjerneliknende form og struktur.

Monocytte har en tendens til å dytte nærliggende celler til side, mens cytoplasmaet til de store lymfocytene ofte har innbuktninger forårsaket av nabocellene (erytrocyttene).

Øket antall monocyttene finnes ved infeksjoner, myelomonocytteleukemi (AML-M4), monocytteleukemi (AML-M5), kronisk myelomonocytteleukemi og Hodkin's sykdom.

**MONOCYTTER, VURDRING<sub>3</sub>:**

Monocytte har den samme funksjonen som segmenterte nøytrofile, dvs at de produserer giftstoffer som er direkte rettet mot for eksempel invaderende bakterier.

**Vakuoliserte monocyttene:**

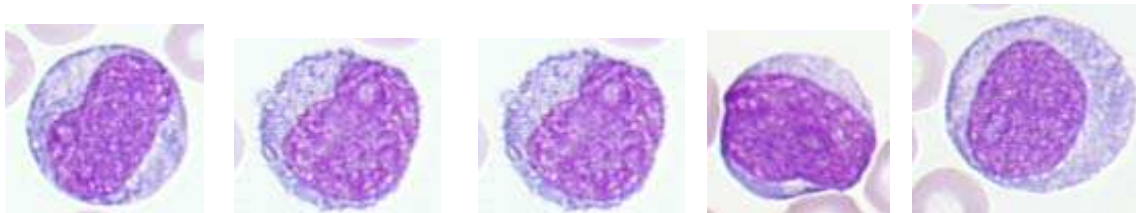
Vakuolisering ses ved øket metabolsk prosess. Det er en opphoping av fagocytterende stoffer.

**LYMFOCYTT-REKKEN**<sup>3,4,5,9</sup>:**LYMFOBLASTER:**

Størrelse: ca 20  $\mu$ . Rund eller lett oval kjerne, der kromatinstrukturen er grov og langstrakt. Nukleolene er ganske små (mindre enn myeloblastens). De er lyse og nukleolmembranen er vel avgrenset mot omgivelsene.

Cytoplasma er meget sparsomt og basofilt, dog mindre basofilt enn myeloblasten. Azurkorn kan forekomme, høyst 2-3 stk. Man finner riederfenomen (fliket kjerne).

Lymfoblaster ses ved ALL og KLL.

**PROLYMFOCYTTER (Unge lymfocytter):**

Den unge lymfocytten er en umoden celle i lymfopoiesen, forløperen til lymfocytten. Noen få celler kan normalt forekomme hos barn. Unge lymfocytter kan også normalt ses sporadisk hos voksne. Øket antall ses ved infeksjoner, KLL og non-Hodkins lymfom.

**LYMFOCYTTER:**

Størrelse: Store og små.

**Den store lymfocytten** (14  $\mu$ ) har vanligvis en rund kjerne, oftest eksentrisk. Kjernestrukturen er tett og grovmasket.

Cytoplasma er rikelig og utflytende, samt svakt basofilt med tiltagende fargeintensitet ut mot cellens periferi. Ofte finner en enkelte klumper med azurofile granula.

**Den lille lymfocytten** er på størrelse med et rødt blodlegeme. Kjerne er meget tett og virker nesten strukturløs. Den ligger eksentrisk.

Cytoplasma er intenst blått og inneholder ingen granula og ligger som en smal halvmåneformet sone omkring kjernen. Under patologiske forhold får cellen en abnormal, fliket kjerne (Riederfenomen).

Øket antall lymfocytter ses ved infeksjoner og KLL.

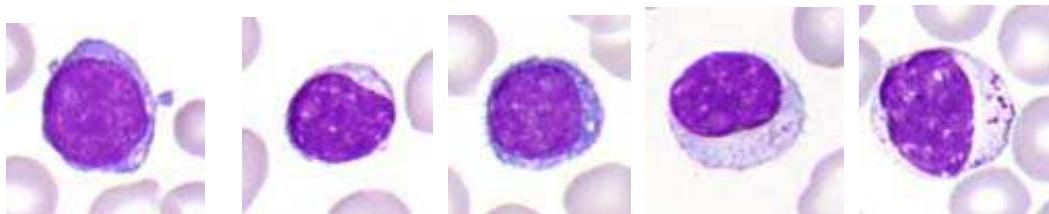
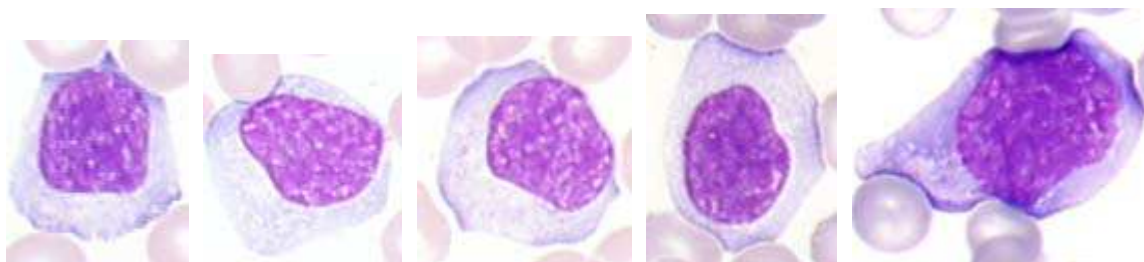
Nedsatt antall lymfocytter ses ved manglende immunforsvar og dyslymfopoiese.

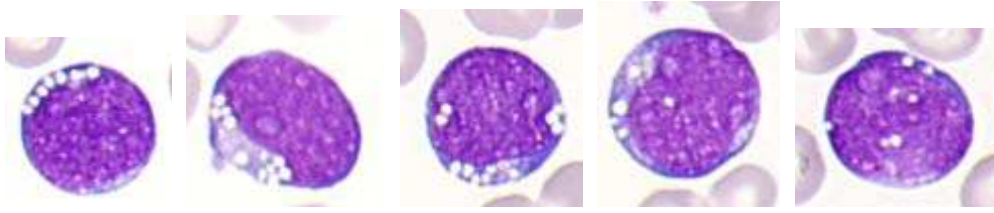
**LYMFOCYTTER, VURDERING<sup>3,5,6,7,9</sup>:**

Normalt er det stor forskjell på størrelsen, kjernestrukturen, mengde cytoplasma og antall azurkorn i cytoplasma.

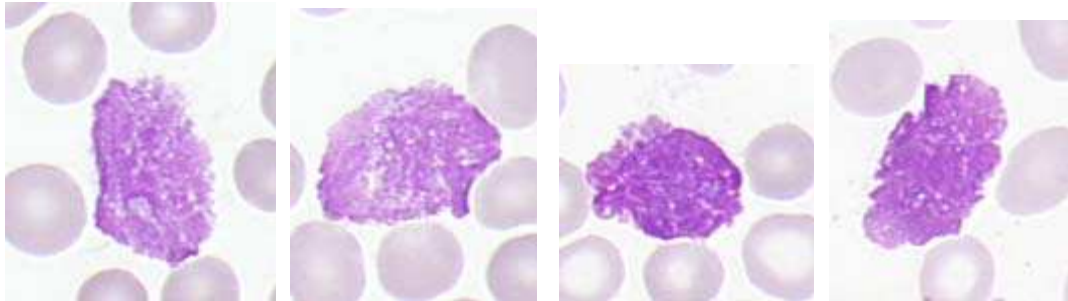
Atypiske lymfocytter er celler med immunologiske egenskaper som hjelper granulocytene til å beskytte kroppen mot infeksjoner og ukjente substanser. Disse cellene er hovedsakelig T-lymfocytter og det som karakteriserer disse er abnormal kjerne eller celleform. Finnes ved infeksjoner, som reaksjon på medikamentell behandling, forgiftninger, mononukleose.

Plasmacytoid lymfocytt med dyp blått (basofilt) cytoplasma er vanlig ved virusinfeksjoner som "røde hunder", meslinger, influensa, hepatitt og cytomegalovirus infeksjon. Plasmaceller (lik de som finnes i benmarg) er meget sjelden i perifert blod, men kan forekomme ved myelomatose.

**Normale lymfocytter:****Eksempel på lymfocytter med atypiske kjerner:****Eksempel på lymfocytter med atypisk cytoplasma:**

**Eksempel på B-lymfoblast (B-celle):**

B-lymfocytten produserer antistoffer mot bakterie- og virus infeksjoner. B-lymfoblasten utvikler seg fra benmargens stamcelle. Et karakteristisk trekk ved B-lymfoblasten er vakuolisering. Finnes i blodutstryk ved ALL og Burkitt-lignende akutt lymfatisk leukemi.

**Kjerneskygger / Gumprecht's skygger:**

Skrøpelige celler som fort går i stykker danner Gumprecht'ske kjerneskygger når man lager utstryket. Disse ses som uregelmessig formet røde skygger. Ses ved KLL og ALL.



## **PLASMACELLER:**

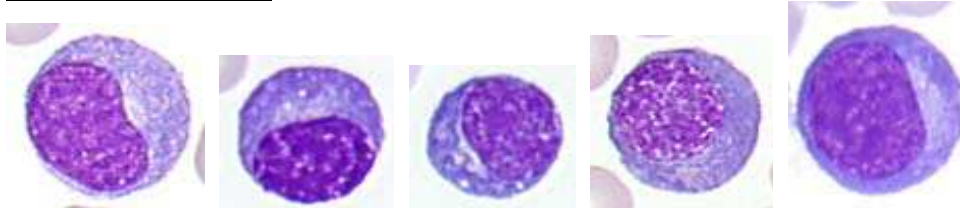
### **PLASMACELLER (plasmocytter)<sup>3,5:</sup>**

Plasmoblast og proplasmocytt er morfologisk lik blastceller fra andre familier i den forstand at de er større enn de cellene som er målet for produksjonen.

### **PROPLASMOCYTT:**

Har et mørkt blått cytoplasma og en eksentrisk kjerne med en lysere sone rundt kjernen.

### **PLASMACELLER:**



De sirkulerende plasmacellene er vanligvis ganske små (9  $\mu$ ). Kjernen er nesten alltid eksentrisk og kromatinnett er grovt. Nukleoler finnes ikke. Nærmest kjernen finnes en meget typisk lysere sone i cytoplasma.

Plasmaet er vanligvis meget karakteristisk, intenst blåfiolett med tallrike vakuoler => skummet plasma.

Plasmaceller finnes ved infeksjoner, plasmacelleleukemi og alvorlig forbrenning.

### **PLASMACELLER (plasmocytter), VURDERING<sup>7:</sup>**

Plasmaceller i benmargen ses ofte som grupper rundt store vevsceller.

Hvis det er over 10% av benmargens kjerneholdige celler som er plasmaceller, betyr det oftest myelomatose. Lavere prosentandel plasmaceller utelukker ikke at pasienten har myelomatose.

Plasmaceller er ofte ujevnt fordelt i benmargen. Atypiske plasmaceller med nukleoler støtter mistanken om myelomatose, men ved myelomatose kan også alle plasmacellene se helt modne ut.

**TROMBOCYTTER<sub>3,5,8</sub>:**

Personer med normalt trombocytantall har 10 - 20 trombocytter per synsfelt med 100 x objektiv. Trombocytene produseres i beinmargen. De er kornede fragmenter av cytoplasma fra megakaryocytene.

Den viktigste funksjonen til en trombocyt er å stoppe blødninger. Granula i trombocytene inneholder blant annet glykoprotein som hjelper til å sette i gang prosessen for å stoppe blødninger. Øket antall trombocytter finner man ved myeloproliferative sykdommer som for eksempel KML, polycytemia vera m.m.

Redusert antall trombocytter finnes ved leukemi, aplastisk anemi, DIC, hypersensitivitet ovenfor medisiner, ITP, nyresykdommer, hypersplenisme, virusinfeksjoner med mer.

**Blødningsrisiko:**

Det er ikke noe presist forhold mellom trombocytantall og blødningsrisiko. Dess yngre trombocytene er, dess bedre er deres hemostatiske funksjon (ofte høy MPV) – blødning først ved  $5 \cdot 10^9$  celler /L. Eldre trombocytter (normalt/lav MPV) - blødning ved  $20 \cdot 10^9$  celler/L.

**CELLEMODNING<sub>3,5,8</sub>:****Generelle modningstrekk, cellekjernen og cytoplasma:**

Cellens utvikling	Cytoplasma	Granula i cytoplasma	Trombocytter	Karaktertrekk ved kjernen
Megakaryoblast	Sparsomt, basofilt	Fraværende	Fraværende	Rund. Enkel. Fin kromatinstruktur. Nukleoler
Promegakaryocyt	Økende størrelse, avtakende basofili	Få	Fraværende	Dobbel kjerne. Begynnende segmentering (polypeptid)
Megakaryocyt (uten trombocytter)		Mange	Fraværende	To eller flere kjerner
Megakaryocyt (med trombocytter)	”Brudeslør av tyll”, løsriving av plater	Aggregater	Tilstede	Fire eller flere kjerner. Polycyklisk ”elggevir”

**Megakaryoblast:**

Megakaryoblasten er en stor, ujevnt formet celle med en enkel kjerne (kan også ha flere runde og ovale kjerner) og med et blått cytoplasma uten granula. Man finner her nukleoler.

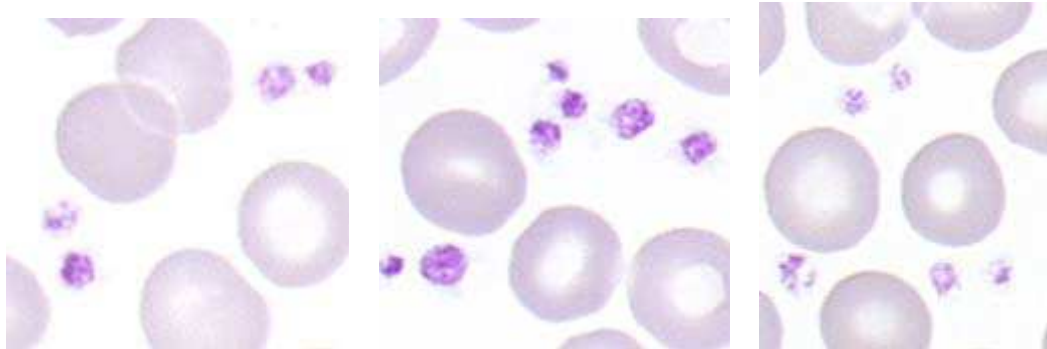
**Promegakaryocyt:**

Promegakaryoblasten skiller se fra megakaryoblasten ved at det er blålige granula i cytoplasma. Kjernen er vanligvis delt en eller flere ganger, og cellen har øket i volum.

**Megakaryocyt:**

**Megakaryocyt uten trombocytter:** Dette er det tredje modningstrinnet i trombopoiesen. De er store celler med relativt mye cytoplasma og flere kjerner. Kromatinmønsteret i kjernen er lineært og grov og med tydelig avstand mellom kromatintrådene. Cytoplasma inneholder mengder av små, nokså likt fordelt granula som har en rød-blå farge.

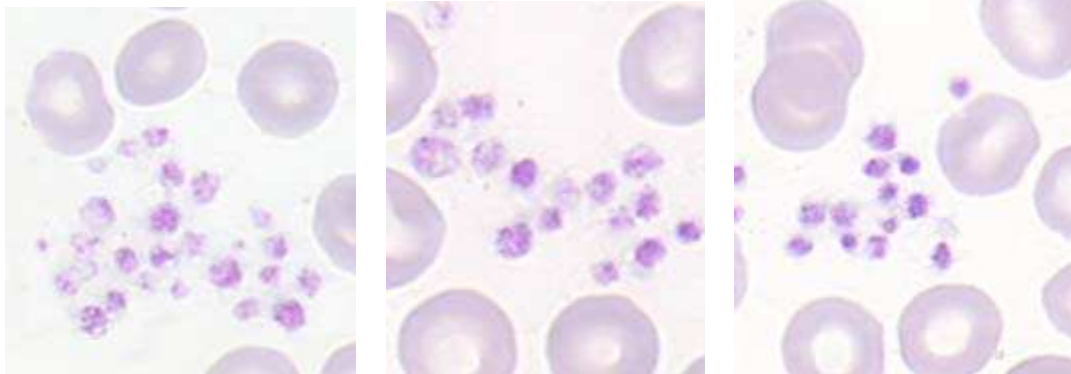
**Megakaryocyt med trombocytter:** Dette er det fjerde modningstrinnet i trombopoiesen. Det karakteristiske er aggregering av granulært cytoplasmisk materiale i mengder som er skilt fra hverandre med relativt klare grenser.

**Normale trombocytter:**

Trombocytene har en diameter på 1 – 4  $\mu$ ..  $>4 \mu$  i diameter betyr økt størrelse. Cytoplasma er lys blått og inneholder et varierende antall små, azurofile granula (alfa-granula).

## **TROMBOCYTTER, VURDERING<sub>3,8</sub>:**

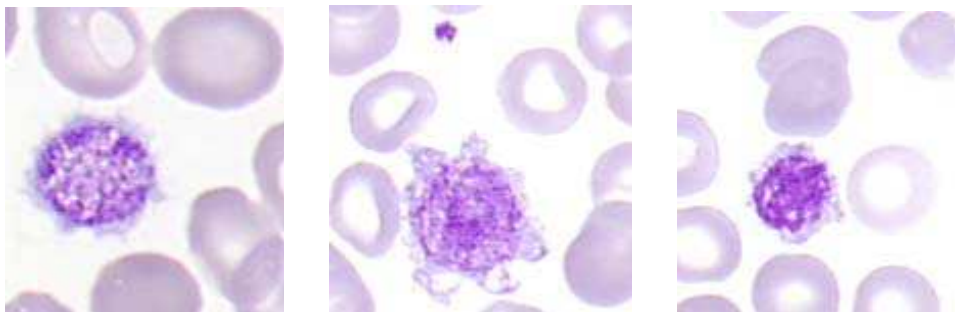
### **Trombocyttaggregater:**



Trombocyttaggregering opptrer hyppigst i blod med EDTA, men det kan også forekomme ved bruk av andre antikoagulanter. Det skyldes et antistoff (IgG type vanligst) som reagerer med en epitop på plateoverflaten. Epitopen blir eksponert ved at EDTA induserer konformasjonsendringer i den.

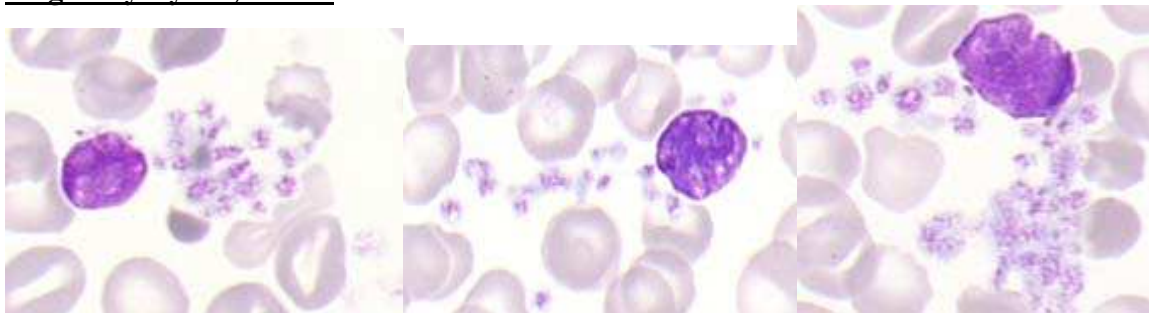
Trombocyttaggregater ses også ved dårlig prøvetaking dersom glasset ikke er godt nok blandet. Klogging ved kapillær prøvetaking kan også føre til trombocyttaggregater.

### **Makrotrombocytter:**



Store trombocytter ses oftest ved en syk trombopoiese eller ved arvelige tilstander.

### **Megakaryocytter, rester:**



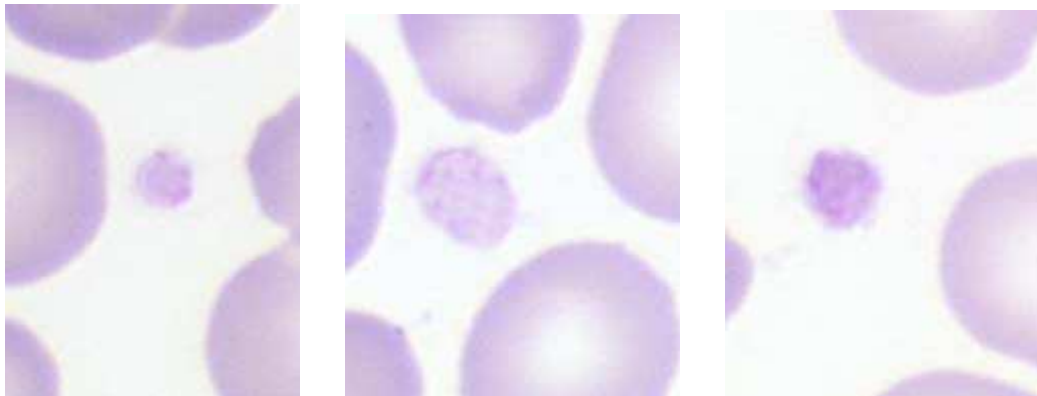
Megakaryocytten er forløperen til trombocytene og finnes normalt kun i benmargen. Rester fra benmargskaryocytten kan ses i perifært blod ved KML og hos neonatale.

### **Pseudotrombocytter:**



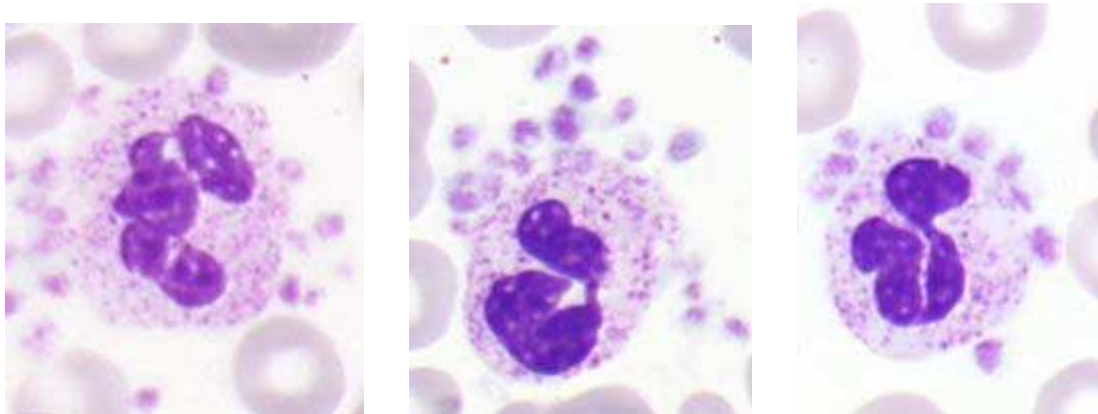
Pseudotrombocytter er et cytoplasmisk fragment av en leukocyt. Disse fragmentene er (grå) –blå og inneholder ingen granula. Pseudotrombocytter har ingen funksjon.

### **Agranulerte trombocytter:**



Når en trombocyt har lite eller ingen granulering, har den mistet mange av sine funksjonelle egenskaper.

### **Satellittisme:**



Dette er en sammenklebing, trombocytterne grupperer seg rundt leukocytterne. Det skjer under påvirkning av EDTA og/eller andre antikoagulanter, og har ingen klinisk betydning.

## 9 LEUKEMIER :

	<b>KRONISK LYMFATISK</b>	<b>KRONISK MYELOGEN</b>	<b>AKUTT LYMFATISK</b>	<b>AKUTT MYELOGEN</b>
ALDER	Gamle	Middelaldrende	Oftest barn	Alle aldre
LYMFEKNUTER	+++	+	(+)	(+)
MILT	+	+++	+	+
ANEMI	(+)	+	+++	+++
TROMBOCYTTER	Normale	Høye	Lave	Lave
BLODBILDET DOMINERES AV:	Modne lymfocytter	Granulerte celler	Lymfoblaster (Rieder)	Myeloblaster (Auerstaver)

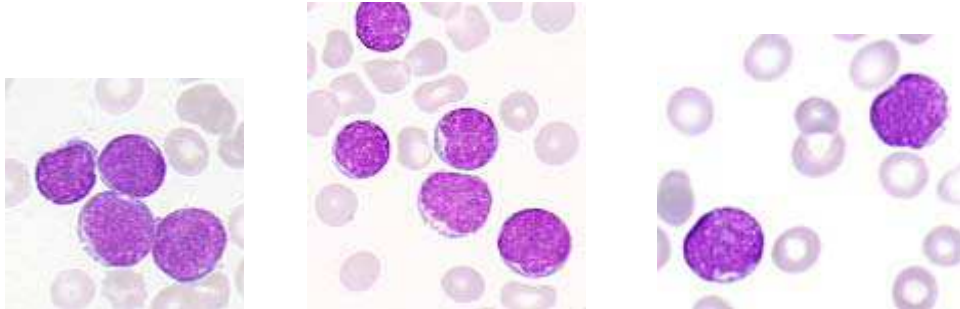
## 4 AKUTTE LYMFATISKE LEUKEMIER, FAB KLASSIFISERING :

<b>Akutt lymfatisk leukemi</b>	<b><i>L1</i></b>	<b><i>L2</i></b>	<b><i>L3</i></b>
<b>Cellestørrelse</b>	Oftest små	Variable, store	Ensartede, store
<b>Kromatinstruktur</b>	Tett, halvgrov	Fin, men variabel	Ensartet, fint prikket
<b>Kjerneform</b>	Regelmessig, men kan ha kløftet/delt kjerne	Uregelmessig, kløftet/delt kjerne eller med innbuktninger	Regelmessig oval til rund
<b>Nukleoler</b>	Svake eller ikke synlige	Oftest store og tydelige	Oftest store og tydelige
<b>Cytoplasma</b>	Sparsomt, ofte nesten manglende	Variabelt til rikelig	Moderat til rikelig
<b>Farge</b>	Variabelt	Variabelt, men kan ofte være mørkt blått	Mørkeblått
<b>Vakuoler</b>	Sjeldne	Forekommer	Oftest fremtredende

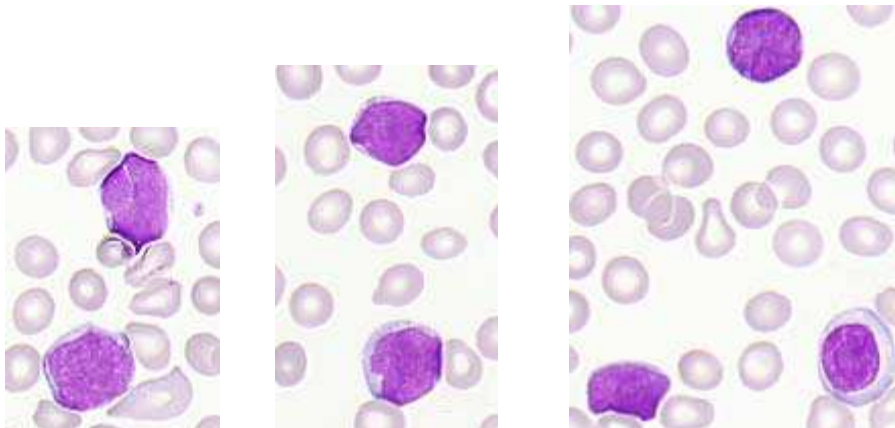
**BLODUTSTRYK, eksempler på akutte lymfatiske leukemier<sup>3,4</sup>:**

Ved en akutt lymfatisk leukemi finner man både lymfoblaster og mer modne lymfocytter i blodutstryket. Vanligvis er det trombocytopeni og anemi. Man kan også se kjerneskygger.

**Akutt lymfatisk leukemi, L1:**

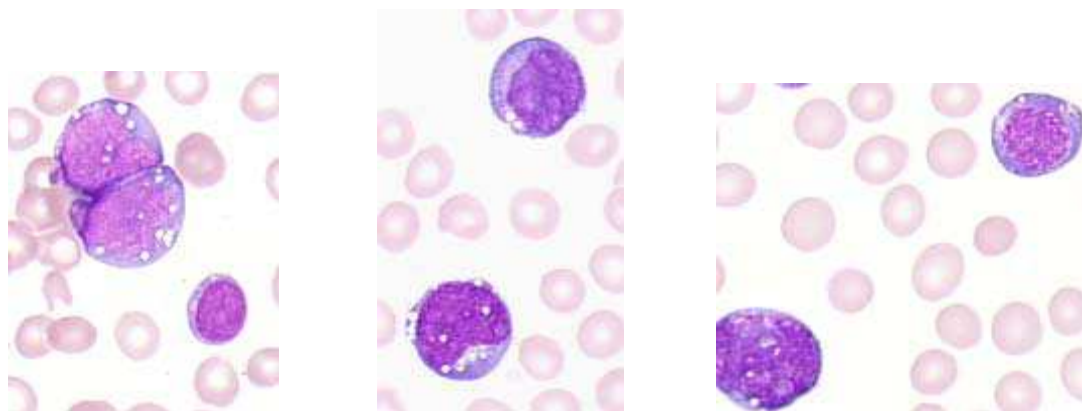


**Akutt lymfatisk leukemi, L2**



Lymfoblastene er større enn 10 $\mu$ , har ofte en uregelmessig formet kjerne og mørkt blått cytoplasma.

**Akutt lymfatisk leukemi, L3**



B-celle leukemi. Lymfoblastene er større enn  $10\mu$  og har vanligvis vakuoler i det mørkt blå cytoplasma.



## OVERSIKT OVER AKUTTE LYMFATISKE LEUKEMIER , DIAGNOSE, BAKGRUNN, MIKROSKOPISKE FUNN4:

<b>DIAGNOSE og BAKGRUNN</b>	<b>MIKROSKOPI</b>	<b>ANDRE LAB.UNTERSØKELSER</b>
<p><b>ALL, FAB L1:</b> L1 er en akutt lymfatisk leukemi som ses oftest hos barn. Det er den leukemiform hvor man har best behandlingsresultater, opp mot 75%. I noen tilfeller er leukemien "aleukemisk". Det vil si at det ikke finnes blaster i blodet. Benmargsundersøkelse vil her avsløre sykdommen, selv om anemi, trombocytopeni og nøytropeni gir mistanke om sykdommen.</p>	<p>L1-blastene kan være vanskelig å identifisere, særlig når de er i et begrenset antall. Blastene har svært sparsomt med cytoplasma, ofte kun en mørk avgrensing omkring kjernen som tegn på at det overhode er cytoplasma. Som oftest er det noen celler med kløftet kjerne og på disse ses cytoplasma. Nukleoler kan være vanskelig å påvise, og kromatinstrukturen er forholdsvis grov.</p>	<p>Selv om morfologien ved L1 som oftest er svært karakteristisk inngår immunmarkørbestemmelse og kromosomanalyse fast i utredningen. Kromosomanalysen har betydning for prognose og behandlingsvalg.</p>
<p><b>ALL, FAB, L2:</b> L2-lymfoblastleukemi ses ofte hos voksne. Prognosen er dårligere ved L2 enn ved L1. Prognosen blir dårligere jo eldre pasienten er.</p>	<p>L2-blastene skiller seg fra L1-blastene først og fremst ved rikligere cytoplasma og tydeligere nukleoler. L2-lymfoblaster kan ikke med sikkerhet skilles fra myeloblaster uten utmodning. Derfor er man alltid henvist til annen teknologi som immunologisk bestemmelse.</p>	<p>Ser som regel anemi, trombocytopeni og nøytropeni.</p>
<p><b>ALL, FAB, L3:</b> Blastene ved L3 er som regel litt mer modne, vurdert immunologisk enn L1 og L2.</p>	<p>L3-blastene er store, har sterkt vakuolisert mørkeblått cytoplasma, og kjernen har fin kromatinstruktur med tydelige nukleoler.</p>	<p>Ser som regel anemi, trombocytopeni og nøytropeni.</p>

## AKUTTE MYELOGENE LEUKEMIER, FAB KLASSIFISERING4:

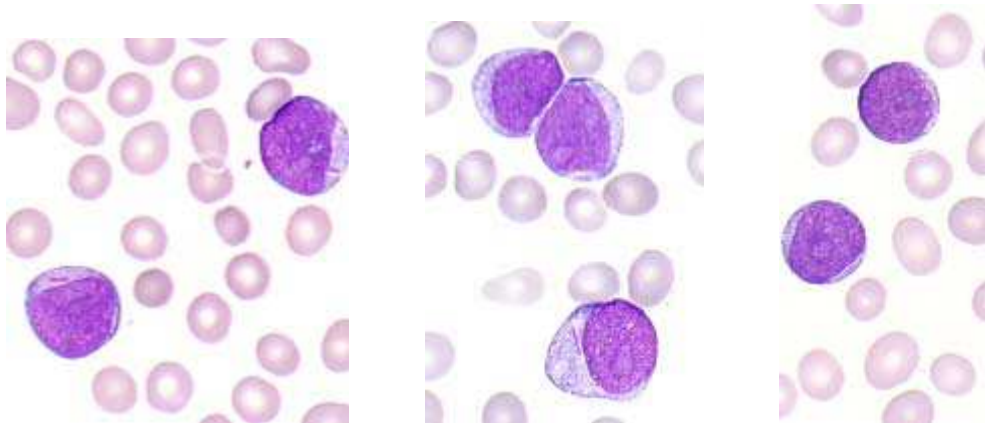
Celletype	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Myeloblast	+++	++	+	++		++	++
Promyelocytt		+	+++	+			
Myelocytt m.m.		+	+	+			
Monocyt/blast				++	+++		
Erytroblast						+++	
Megakaryoblast							+++
Hypppighet	20 %	30 %	8 %	20 %	15 %	4 %	3 %

## AKUTTE MYELOGENE LEUKEMIER<sup>4</sup> :

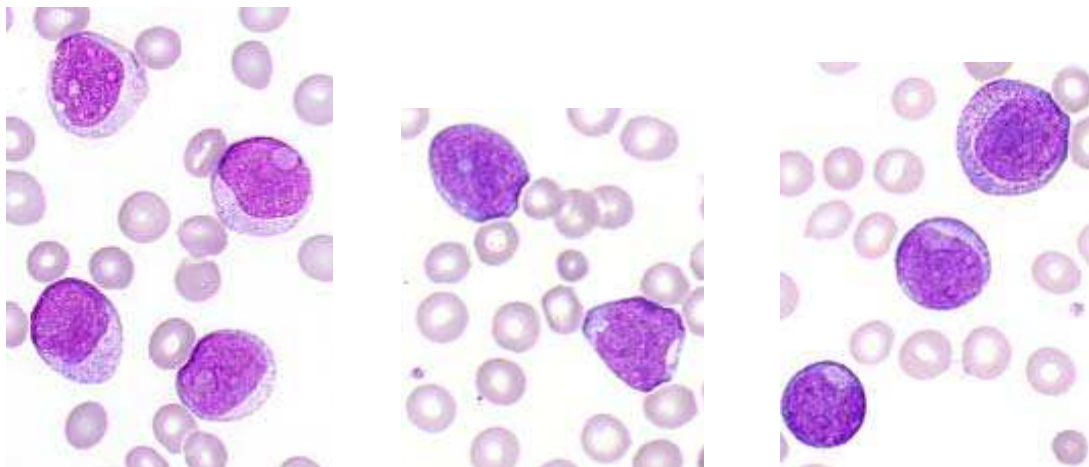
	NAVN	KJENNETEGNES VED
<b>M1</b>	Myeloblastisk leukemi uten utmodning	90% av de myeloide cellene er blaster av varierende størrelse. Kjernens kromatin er fint kondensert og inneholder vanligvis tydelige nukleoler
<b>M2</b>	Myeloblastisk leukemi med utmodning	30 – 90% av de myeloide cellene er blaster, noen promyelocytter/myelocytter
<b>M3</b>	Promyelocytteleukemi	De fleste cellene er promyelocytter
<b>M4</b>	Myelomonocytteleukemi (AMMoL)	Monocytter, promonocytter og/eller monocytter så vel som myeloblaster
<b>M5</b>	Monocytteleukemi (AmoL)	Finner hovedsakelig monocytter, promonocytter og monoblaster.
<b>M6</b>	Erytroleukemi	Karakteristisk er mange celledeformiteter som uregelmessige kjerner, kjernefragmenter og kjempeceller
<b>M7</b>	Megakaryoblastisk leukemi	Finner ofte fragmenter av megakaryocytter i utstryket. Små blaster med sterkt basofilt cytoplasma kan man av og til se.

**BLODUTSTRYK, eksempler på akutte myelogene leukemier<sup>3,4</sup>:**

Ved disse leukemiene finner man umodne celler fra den myelogene rekke (blaster, promyelocytter) i blodutstryket. Man kan også se auerstaver. Vanligvis er det trombocytopeni.

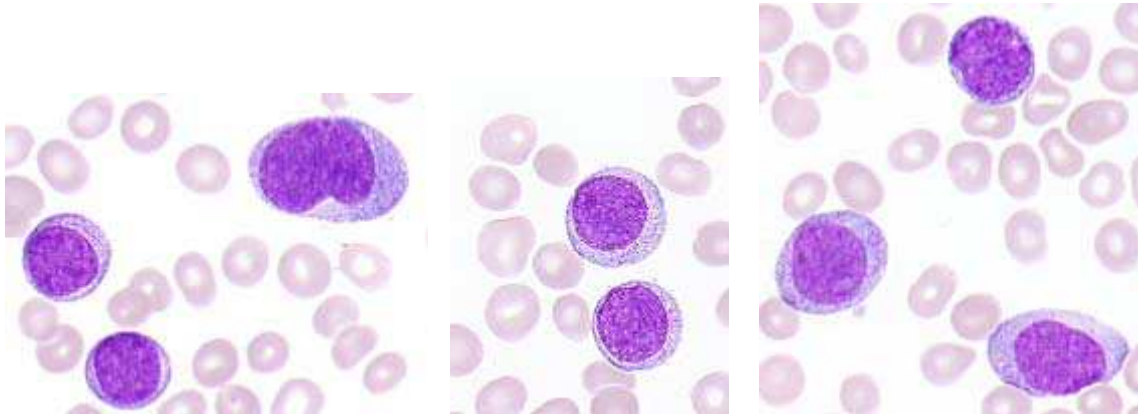
**Akutt myelogen leukemi, M1 (myeloblastisk leukemi uten utmodning)**

90% av de myelogene cellene er blaster med variabel størrelse. Kjernens kromatin er fint kondensert og inneholder vanligvis fint avgrensede nukleoler.

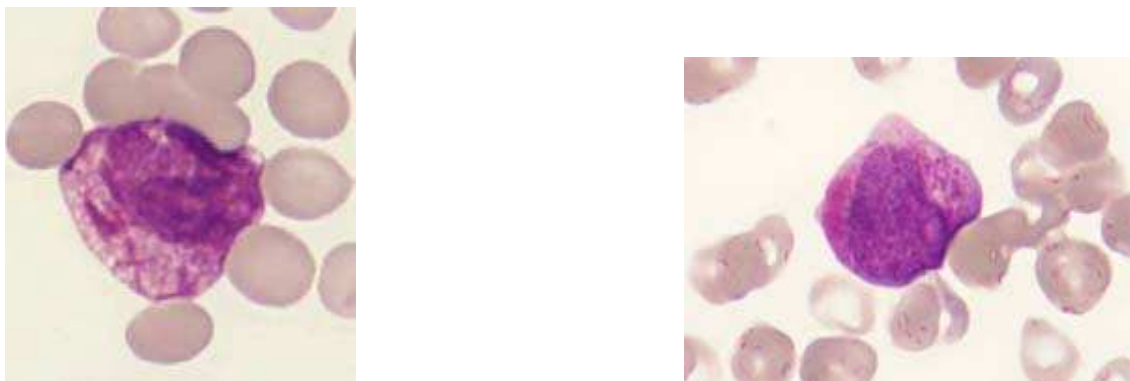
**Akutt myelogen leukemi, M2 (myeloblastisk leukemi med utmodning)**

30 – 90 % av de myelogene cellen er blaster, noen promyelocytter/myelocytter.

**Akutt myelogen leukemi, M3 (promyelocyttleukemi)**

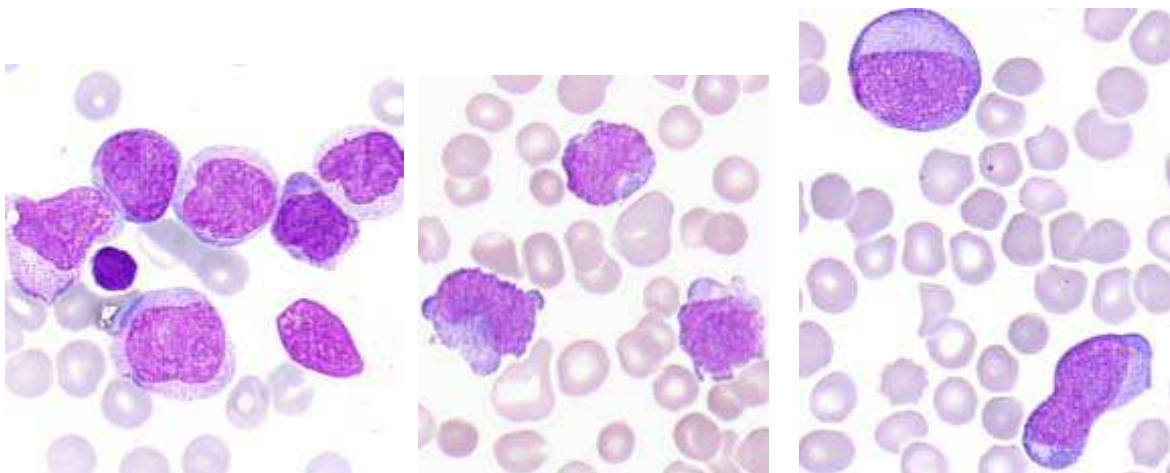


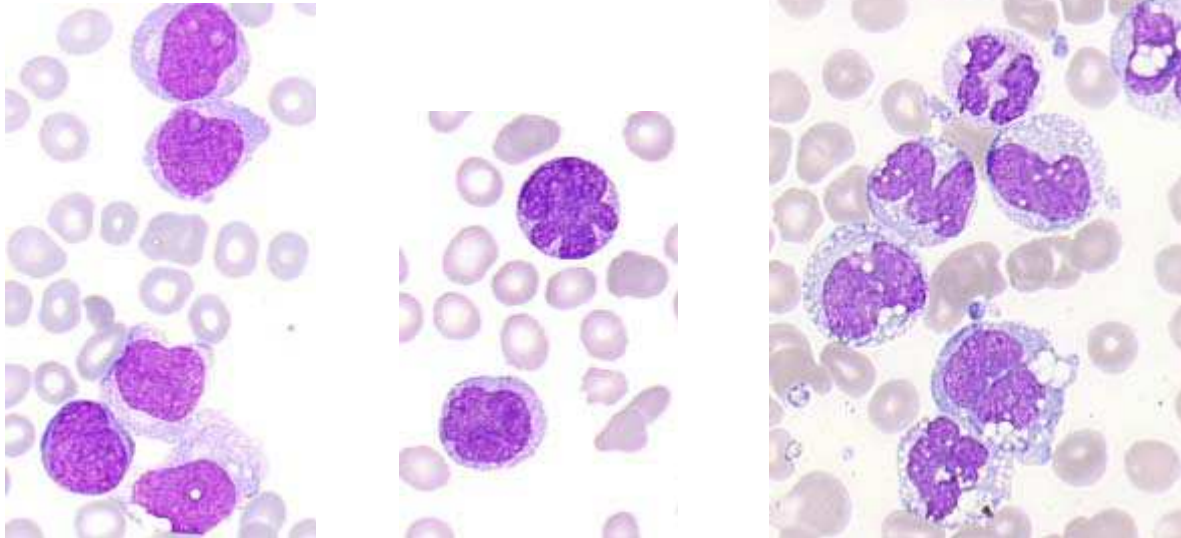
De fleste cellene er promyelocytter.



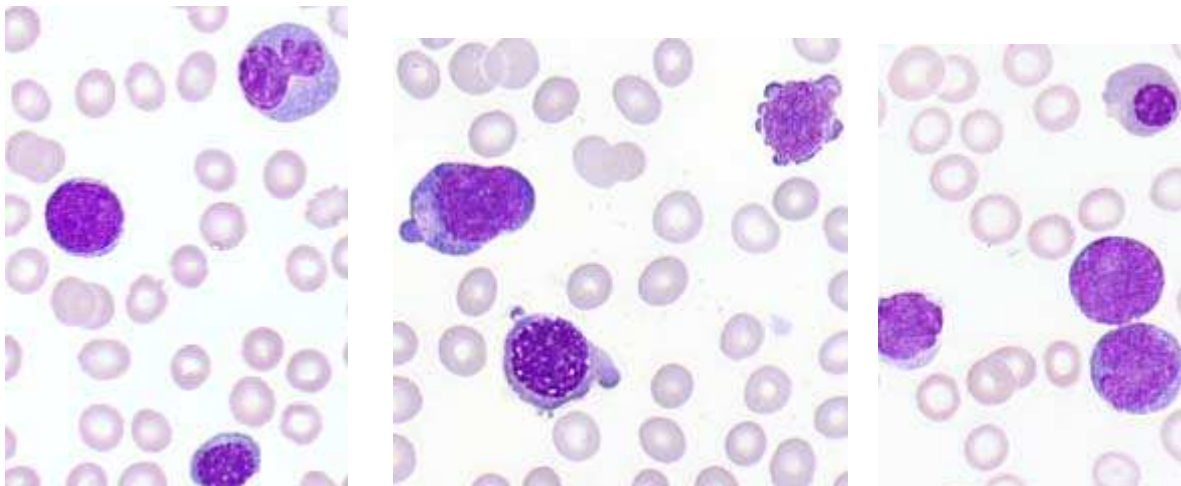
Promyelocytter med auerstaver. Her ligger det mange auerstaver samlet, og cellene kan se "ulne" og "rufsete" ut. Dette er typisk for M3.<sup>13</sup>

**Akutt myelogen leukemi, M4 (myelomonocyttleukemi, AMMoL)**



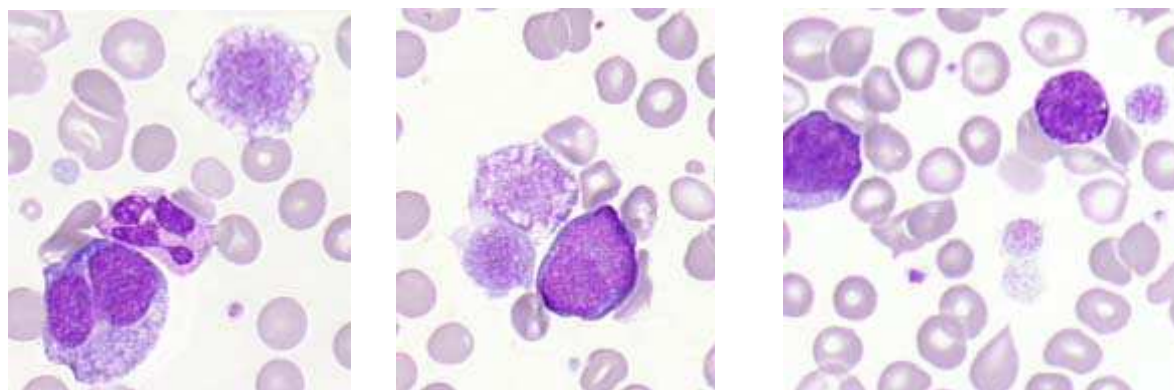
**Akutt myelogen leukemi, M5 (monocytteleukemi AmoL)**

Hovedsakelig er monoblaster, promonocytter og monocytter tilstede. Monoblastene er store celler med mye cytoplasma, hvor man også kan finne azurofile granula. I kjernen finner man ofte godt avgrensede nukleoler.

**Akutt myelogen leukemi, M6 (erytroleukemi, AEL)**

Karakteristisk er de mange celledeformitetene, eks uregelmessig formet kjerne, kjernefragmenter og kjempeceller.

**Akutt myelogen leukemi, M7 (megakaryoblastisk leukemi)**



Finner ofte fragmenter av megakaryocytter i blodutstryket. Kan også se små blaster med mørkt basofilt cytoplasma.

## AKUTTE MYELOGENE LEUKEMIER: OVERSIKT OVER DIAGNOSER, MIKROSKOPISKE FUNN, BAKGRUNN OSV4:

<b>DIAGNOSE og BAKGRUNN</b>	<b>MIKROSKOPI</b>	<b>ANDRE LAB.UNTERSØK./DIVERSE</b>
<p><b>AML: FAB M0-M1:</b> Antall leukocytter er ofte normalt eller lett forhøyet, men avhenger mye av hvor raskt diagnosen blir stilt. Sykdommen forekommer med størst hyppighet hos eldre, men kan ses i alle aldrer. Behandlingen er vanskelig, da den bringer pasienten ut i en livstruende cytopeni. Derfor kan kun pasienter i rimelig god almentilstand klare denne.</p>	<p>Bildet er dominert av umodne blaster, og oppgaven er i første omgang å fastslå om cellene er av myeloid opprinnelse. Følgende karakteristika viser myeloid diffrensiering: 1. Blaster med granula og/eller 2. Blaster med auerstaver og/eller 3. Dysplastiske celler innen for erytro-nøytro-mono og/eller trombocyttopoiese. 4. Monocytoide celler.</p>	<p>Anemi, de fleste har også trombocytopeni. Benmargspreparat. Immunmarkørbestemmelse. Kromosomanalyse. Det er av avgjørende betydning for behandlingen å fastslå om leukemien er myeloid eller lymfatisk.</p>
<p><b>AML: FAB M2:</b> Opptrer i alle aldersgrupper, ca 20 % er under 25 år og 40 % er mellom 25 og 60 år på diagnosetidspunktet. M2 kan være kombinert med mange basofile og kalles da M2BASO. M2 kan også være dominert av såkalte "Type3 blaster"</p>	<p>Det er som regel ingen problemer med å fastslå blastenes myeloide karakter, fordi det nesten alltid er myeloide modningstrekk som beskrevet under M1. Modningen som klassifiserer leukemien består av blaster/promyelocytter og tilstedeværelse av mer modne nøytrofile celler.</p>	<p>Anemi, de fleste har også trombocytopeni. Benmargspreparat: Her skal 10% av granulocyttdrekkene være mer modne enn blaster. Immunmarkørbestemmelse. Kromosomanalyse.</p>
<p><b>AML: FAB M3:</b> Promyelocytteleukemi er spesiell ved at den utløser DIC hos 80 –90 % av pasientene. Det er derfor viktig å forebygge en slik utvikling. M3 er hyppigst hos yngre pasienter, sjelden hos barn.</p>	<p>Promyelocytterne er som regel helt atypiske. Det finnes to former: 1. En hypergranulær form med kraftig granulerende promyelocytter og celler som inneholder hele bunter av Auer-staver. Cellekjernene kan være foldete og nyreformete. 2. En mikrogranulær form, hvor granula er så små at de ligger på grensen av mikroskopets</p>	<p>Leukocytterne vil ofte være lave ved den hypergranulære form. Den mikrogranulære form har derimot ofte høyt antall leukocytter. Anemi. Trombocytopeni. Siden Dic forekommer ofte bør koagulasjonsanalyser som D-dimer, AT3, fibrinogen m.m analyseres. Kromosomanalyse viser hos 95 – 100 % en spesifikk forandring.</p>

	oppløsningsevne. Også her ses ofte celler med mange Auerstaver. Kjernene er ofte abnormalt oppdelte og innbuktete, men med fin kjernestruktur. Man kan også se forandret erytrocyttmorfologi tilsvarende DIC.	
<b>AML: FAB M4:</b> Blant de akutte myeloide leukemier er denne kombinasjonen av monocytoide og myeloide celler ganske vanlig. Ses oftest hos litt eldre pasienter.	Ser både monocytære celler og myeloide celler. Oftest ses typiske myeloblaster og mer modne (pro)monocytter, men man finner også monoblaster som skiller seg fra myeloblaster ved at de er større og har mer cytoplasma. Kjernen kan være mer eller mindre foldet, men har en meget fin kjernestruktur. M4EO (akutt myelomonocytteleukemi med eosinofili): Man finner her en del eosine forstadier.	Oftest høyt antall leukocytter. Anemi. Trombocytopeni. Presis klassifisering foretas på benmarg og perifert blod og forutsetter et monoblast/monocyt element mellom 20 og 80% av de nonerytroide celler i benmarg og monocytter $> 5 \cdot 10^9 / l$ i perifert blod. Immunmarkørbestemmelse. Kromosomanalyse.
<b>AML: FAB M5:</b> M5 finnes i 2 varianter: M5a og M5b. Monocytteleukemiene er karakterisert ved at de ofte infiltrerer tannkjøttet, gir oppsvulmet tannkjøtt. M5a ses mest hos yngre (gjennomsnittsalder 16 år). M5b har en gjennomsnittsalder på 50 år.	Man finner monoblaster/monocytter. M5a domineres av monoblaster. M5a kan være vanskelig å skille fra M0-M1 og L2. M5b har mer modne celler, stort sett promonocytter og monocytter.	M5a har ofte moderat leukocytantall og lett anemi. M5b har høyere leukocytantall, mer uttalt anemi og trombocytopeni. Obs: Dette er gjennomsnittsbetraktninger med mange unntak.
<b>AML: FAB M6:</b> M6 er relativ sjelden, gjennomsnittsalder er 55 år.	Cellene kan være mer eller mindre modne. Karakteristisk er mange celledeformiteter slik som uregelmessig formet kjerne, kjernefragmenter og kjempeceller.	Det vil nesten alltid være anemi og trombocytopeni. Kromosomanalyse. Immunmarkørbestemmelse.
<b>AML: FAB M7:</b> Ses hos alle aldersgrupper. Det kan være overgangsformer til akutt myelofibrose.	Finner fragmenter av megakaryocytter. I andre tilfeller finner man blaster som er umulig å skille fra andre blaster.	Det er nesten alltid anemi, mens leukocyt- og trombocytantallet er svært variabelt.



## TABELL OVER ULIKE HEMATOLOGISKE DIAGNOSER, <sup>4,6</sup> MIKROSKOPISKE FUNN OG BAKGRUNN :

DIAGNOSE og BAKGRUNN	MIKROSKOPI	ANDRE LAB.UNTERSØK./ DIVERSE
<b>Jernmangelanemi:</b> Kan skyldes: Nedsatt jerntilførsel. Øket jerntap. Øket behov for jern. I sjeldne tilfeller absorpsjonsdefekt	Erytrocyttene er små og svakt farget noe som stemmer med lav MCV og MCHC. Poikilocytose med elliptocytter, blyantformer og andre "rare" former.	Retikulocytter ↓ som tegn på nedsatt produksjon. RDW forhøyet (anisocytose). Ferritin ↓ Fe som regel lav Transferrin ↑, mens jernmetning er lav.
<b>Megaloblastær anemi:</b> Nedsatt <u>B12-mangel</u> skyldes oftest manglende produksjon av intrinsic faktor. <u>Folat-mangel</u> skyldes som oftest dårlig kosthold eller økt forbruk. Alkoholikere er en utsatt gruppe, mens gravide har øket behov.	Makro-ovalocytter. Dersom man finner NRBC vil cytoplasmaet fylle mye i forhold til kjernestørrelsen. Få leukocytter og trombocytter. <u>Hypersegmenterte nøytrofile</u> celler.	MCV (og MCH) som oftest forhøyet. MCHC normal. Methyl malonat er forhøyet. LD er forhøyet. Bilirubin kan være forhøyet.
<b>Sfærocytær hemolytisk anemi:</b> Kan skyldes medfødt mangel på spektrin som er en viktig ingrediens i erytrocyttenes skjellet. Eller autoimmun hemolytisk anemi.	Finner sfærocytter. Retikulocytter ses som store polykromatiske celler. Ser alle overgangsformer fra tidlige retikulocytter til nesten sfæriske erytrocytter. Finner NRBC	Retikulocytter ↑. Leukocytter ↑. Hb kan variere betydelig. Bilirubin og LD vil ofte være forhøyet. Haptoglobin er nedsatt eller 0. Nedsatt osmotisk resistens.
<b>Mekanisk hemolytisk anemi:</b> I de fleste tilfellene dreier det seg om DIC. Ses også ved utbredt cancer, etter trafikkulykker med stor vevsskade eller hos gravide (dødt foster). Bakteriell aktivering for eksempel ved sepsis, kan utløse DIC.	Ved DIC skjæres erytrocyttene i stykker av fibrinrader og man finner <u>sciztocytter</u> . Noen erytrocytter har dannet mikrosfærocytter. Retikulocytene ses som store polykromatiske celler og man finner også en del NRBC. Få og ofte store trombocytter (stort forbruk). Absolutt nøytrofili med kraftig venstreforskyvning.	Fibrinogen ↓ AT3 ↓ FDP ↑ Trombocytter ↓ Leukocytter ↑

<b>DIAGNOSE og BAKGRUNN</b>	<b>MIKROSKOPI</b>	<b>ANDRE LAB.UNTERSØK./ DIVERSE</b>
<p><b>Bakteriell infeksjon</b> Den første forandring består i en økning av de nøytrofile cellene. Deretter en kortere fase med økning i antall monocytter. Under konvalescenseperioden, der de infeksjøs symptomene forvinner, øker de lymfocytære- og de eosinofile cellene.</p>	<p>Venstreforskyvning. Øket antall staver, ved mer alvorlig infeksjon også metamyelocytter og myelocytter. Toksisk granulering, Döhle-legemer og vakuolisering.</p>	<p>Leuko↑ Nøytrofile celler↑ CRP↑ (akutt fase) Fibrinogen↑ (mer kronisk tilstand) SR↑ (mer kronisk tilstand)</p>
<p><b>Mononukleose</b> Mononukleose skyldes Epstein-Barr virus som infiserer B-lymfocytene. De aktiverte cellene er cytotoxiske T-lymfocytter som skal slå infiserte B-lymfocytter i hjel. Mononukleose ses oftest i alderen 10 – 20 år. Andre virussykdommer som cytomegalovirus kan gi et lignende blodbilde.</p>	<p>Kraftig aktiverte lymfocytter. Cellene er beskrevet av Downey, oppdelt i 3 grupper med glidende overganger: 1) Moderat størrelse, monocytoide til plasmacytoide celler med ensartet moderat til kraftig blått cytoplasma. Disse cellene er oftest fåtallige, men kan hos yngre personer dominere blodbildet. 2) Den typiske mononukleosecelle. Cytoplasmaet er bløtt og utflytende og formes ofte av omliggende erytrocytter. Cytoplasmaets fargeintensitet varierer i samme celle fra sterk blåfarging til nesten fargeløst. 3) Blastlignende celler. Utover disse karakteristiske lymfocytene, ses også ofte ”punkterte” lymfocytter. Det kan være forholdsvis mange staver i utstryket.</p>	<p>Lymfocyttallet er som oftest høyt, &gt; 4*10<sup>9</sup>/L. Det kan være lett anemi og trombocytopeni. Forhøyede leverenzym.</p>
<p><b>Myelofibrose</b> En tilstand med øket bindevevsdannelse i benmargen. Årsaken er trolig at maligne megakaryocytter stimulerer fibroblastene i benmargen til øket proliferasjon og produksjon av bindevev.</p>	<p>De viktigste forandringene: dråpeformete erytrocytter - myelocytter -kjerneholdige erytrocytter. Man kan også finne enkelte blaster. I en del tilfeller kan det også være kjempetrombocytter og/eller megakaryocytter. Basofile celler kan være ↑</p>	

<b>DIAGNOSE og BAKGRUNN</b>	<b>MIKROSKOPI</b>	<b>ANDRE LAB.UNDERS./ DIVERSE</b>
<b>Kronisk myelogen leukemi</b> Skyldes mutasjoner i den pluripotente stamcelle.	Hele den nøytrofile rekken er representert. Myelocytter dominerer gjerne blodbildet. Basofile↑ Eosinifili kan forekomme. Enkelte kjerneholdige røde.	Leuko↑ Trombocytter er moderat til betydelig forhøyet. Hemoglobin er moderat nedsatt. LD↑ B12↑ Urinsyre ↑
<b>Kronisk myelogen leukemi, blastkrise</b>	Fraksjonen av blaster stiger fra ca 5% til over 20-30%. Forhøyet antall basofile.	Trombocytter↓ Hemoglobin↓
<b>Kronisk lymfatisk leukemi</b> Lymfocytene ved KLL er nesten alltid B-celler, kun i noen få % er de T-celler. De fleste som får sykdommen er > 40 år. Som mål for benmargfunksjonen brukes leukocytter, trombocytter og nøytrofile. Lave verdier viser dårlig funksjon og gir en dårligere prognose.	Ofte modne celler med sparsomt cytoplasma og grov kromatinstruktur. Cellene kan ha et mer "reaktivt" utseende, men antallet av prolymfocytter skal være under 10%. Cellene er ofte skrøpelige, og går mer eller mindre i stykker, man finner kjerneskygger. Dersom sykdommen er komplisert av autoimmun hemolytisk anemi kan man se sfærocytter (viktig klinisk informasjon).	Lymfocytantallet er $> 4 \cdot 10^9 /L$ , og kan bli ekstremt høyt. Urinsyre ↑ pga stor celleomsetning (urinsyre er et nedbrytningsprodukt av DNA). Nedsatte immunglobuliner hos 75% av pasientene. Direkte Coombs vil avsløre om pasienten danner autoantistoffer (ses hos 25%).
<b>Kronisk lymfatisk leukemi, mixed cell types I</b> de fleste tilfeller av KLL vil sykdomsforløpet igjennom ha lymfocytter med uforandret utseende. Men i noen tilfeller oppstår en "prolymfocyttransformasjon". Sykdommen ses ofte hos litt yngre pasienter, og er vanligvis mer aggressiv enn en KLL. Overstiger fraksjonen av prolymfocytter 55%, betegnes leukemien som prolymfocyttleukemi.	Mellom 10 og 55 % av lymfocytene er prolymfocytter. De har tydelige nukleoler og rikelig cytoplasma. Enkelte kan være svært blastlignende, men betegnes i denne sammenheng som "prolymfocytter". Man vil også finne modne lymfocytter og kjerneskygger som ved KLL.	Lymfocytt $> 4,0 \cdot 10^9 /L$ , som regel betydelig høyere. Det kan være betydelig anemi og trombocytopeni.
<b>Prolymfocyttleukemi</b>	>55% av lymfocytten er prolymfocytter	

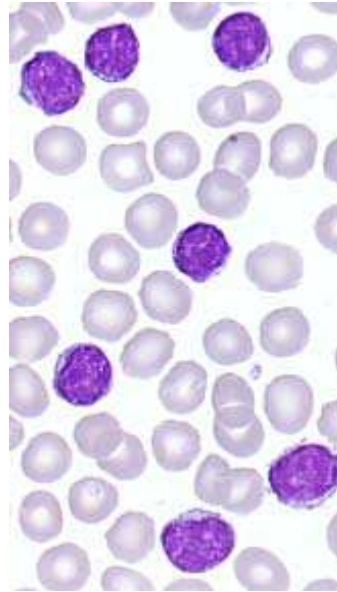
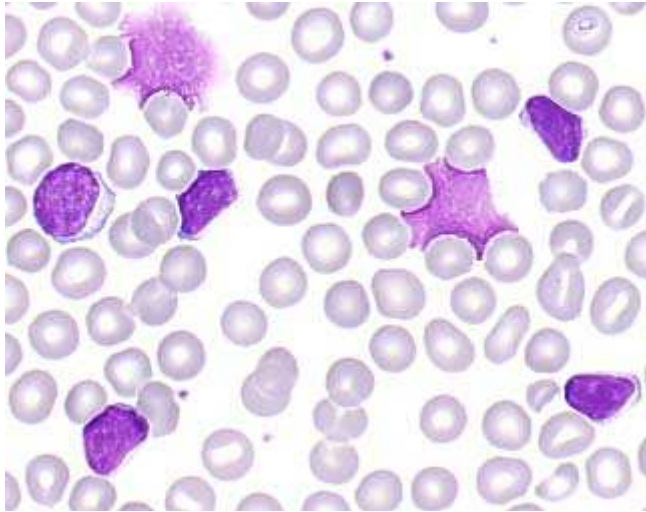
<b>DIAGNOSE og BAKGRUNN</b>	<b>MIKROSKOPI</b>	<b>ANDRE LAB.UNDERS./ DIVERSE</b>
<p><b>Hårceleleukemi</b> Hårceleleukemi er en undertype av KLL (ses hos noe yngre pasienter). 4 – 5 ganger høyere hyppighet hos menn enn kvinner. Det er bindevevsdannelser i beinmargen og pga beinmargsfortrengningene kan man finne myelocytter og kjerneholdige røde i utstryket.</p>	<p>Hårcellelymfocytter har fått navnet sitt av de hårlignende cytoplasmautløperne som sitter på cellemembranen. Ved vanlig lysmikroskopi virker cellemembranen ofte flosset. Forekomsten av "hår" er ikke spesifikk, andre lymfocytter kan også være "hårete". Kjernestrukturen er karakteristisk og fin, uten å være blastlignende. Cellene er ofte monocytoide med nyreformet kjerne.</p>	<p>Det er ofte pancytopeni: leukocytter, hemoglobin og trombocytter ↓. Særlig er monocyttene lave. Man må være oppmerksom på at det kan være ganske få eller slett ingen hårceller i perifært blod. Diagnostikk på benmarg er derfor nødvendig. Den sikreste diagnostikk bygger på flowcytometri med påvisning av celler med både lymfocytt og monocytt antigener.</p>
<p><b>Hårceleleukemi-variant</b></p>	<p>Høyere leukocytantall, monocytter normalt. Mer umodne celler med tydelige nukleoler.</p>	
<p><b>Malignt lymfom i leukemisk fase</b> De maligne lymfomene utgjør en stor del av de maligne hematologiske sykdommer. Men det er kun en del av disse som leukemiserer, og demed blir påviselige i blodutstryk.</p>	<p>Lymfomcellene vil ofte være abnorme, for eksempel ekstremt store eller ha kløftede kjerner. De kan være modne med grov kromatinstruktur eller blastlignende med fin kromatinstruktur og nukleoler. Man kan også finne kjerneholdige røde og myelocytter dersom det er beinmargsfortrenging.</p>	<p>Diagnostikk av disse pasientene baserer seg som regel på lymfeknute-biopsi eller immunologisk bestemmelse av den maligne celletype.</p>
<p><b>Sezary-syndrom:</b> Sezary-syndrom er et T-cellelymfom lokalisert til huden.  Finnes i to former: a) Store celler med dobbelt kromatininnhold. b) Små celler med normalt kromatininnhold.</p>	<p>Sezary-cellene har som regel sterkt foldet kjernemembran, "cerebri-form". Cellene kan være svært store når de har øket kromatininnhold. I de små cellene kan være vanskelig å få øye på de fine foldene i kjernemembranen.</p>	

<b>DIAGNOSE og BAKGRUNN</b>	<b>MIKROSKOPI</b>	<b>ANDRE LAB.UNDERS./ DIVERSE</b>
<p><b>Myelomatose</b> Kreftsykdom i plasmacellene. De maligne plasmacellene er alle dannet ut av én celle (utgjør en klon), som alle produserer et fullstendig identisk immunglobulin som kan påvises med elektroforese.</p>	<p>Pengeruller er det mest typiske funn, og skyldes M-komponenten som også gjør at preparatet får en blå fargetone. Mikroskopisk ser man også en film over preparatet som ses tydeligst der det er risser i utstryket. Ved benmargsfortrengning ses ”leukoerytoblastisk blodbilde” med kjerneholdige røde og myelocytter.</p>	<p>Moderat anemi og trombocytopeni. Elfo til påvising av M-komponent. Nedsatte normale immunglobulin.</p>
<p><b>Plasmacelleleukemi</b> Myelomatose med leukemisering</p>	<p>Myelomcellene utgjør mer enn 20% av leukocytene i perifert blod. Myelomceller = kreftplasmaceller.</p>	

<b>DIAGNOSE og BAKGRUNN</b>	<b>MIKROSKOPI</b>	<b>ANDRE LAB.UNDERS./ DIVERSE</b>
<p><b>MDS: Myelodysplasi (generelt)</b> Akutt myelogen leukemi har ofte først en periode med kronisk myelogen leukemi eller myelodysplasi. Myelodysplasi er derfor tidligere kalt "preleukemi"</p> <p>Karakteristisk er klonale sykdommer som leukemi, mangel på en eller flere cellelinjer, anemi, ofte trombocytopeni og/eller nøytropeni. Cellene har diverse morfologiske og funksjonelle defekter. Myelodysplasiene er klassifisert av FABgruppen og består av 5 undergrupper.</p>	<p><u>ERYTROCYTTER.:</u> Makrocytose. Dimorf erytrocyttmorfologi. Hypokromi. Poikilocytose (særlig ovalocytter). Basofil punktering. Pappenheimer legemer.</p> <p><u>GRANULO-MONOCYTTER:</u> Hypo- og agranulære nøytrofile. Hyposegmenterte nøytrofile. Hypersegmenterte eller abnormt segmenterte nøytrofile. Abnorme monocytter. Myelomonocytære celler.</p> <p><u>TROMBOCYTTER:</u> Mikromegakaryocytter. Meget store trombocytter. Abnormt granulerte trombocytter.</p>	<p>Beinmargen er som regel cellerik, kun i 10% av tilfellene er den hypoplastisk. Kromosomale avvik ses hos 50 – 70 % av pasientene.</p>
<b>MDS: Refraktær anemi (RA)</b>	Karakteristisk er makrocytose og eller dimorft erytrocyttpopulasjon. Man ser høyst 1 % blaster i perifært blod	RDW er i dette tilfellet betydelig forhøyet, men da det egentlig er to cellepopulasjoner er det ikke helt korrekt å bruke denne parameteren.
<b>MDS: Refraktær anemi med ringsideroblaster (RARS)</b>		Ringsideroblaster er erytrobaster som har jernholdige mitokondrier liggende som en ring rundt kjernen (benmarg).
<b>MDS: Refraktær anemi med overskudd av blaster (RAEB)</b>	Det ses forandringer som ved RA, men mer uttalt. Man finner blaster fra 1 – 5 % i perifært blod.	Her er sykdommen i utvikling mot akutt leukemi
<b>MDS: Kronisk myelomonocytteleukemi (KMML)</b>	Abnormale monocytter med lappedelte kjerner og også noen med nukleoler (promonocytter).	
<b>MDS: Refraktær anemi med overskudd av blaster i transformasjon (RAEB-t)</b>	Finner man over 5 % blaster, eller blaster med auerstaver betegnes myelodysplasiene som RAEB-t, hvor t står for transformasjon (til akutt leukemi)	

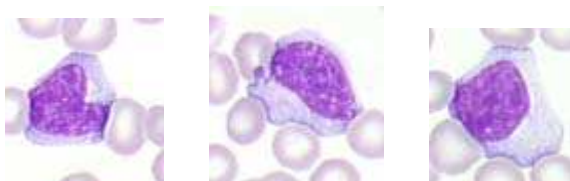
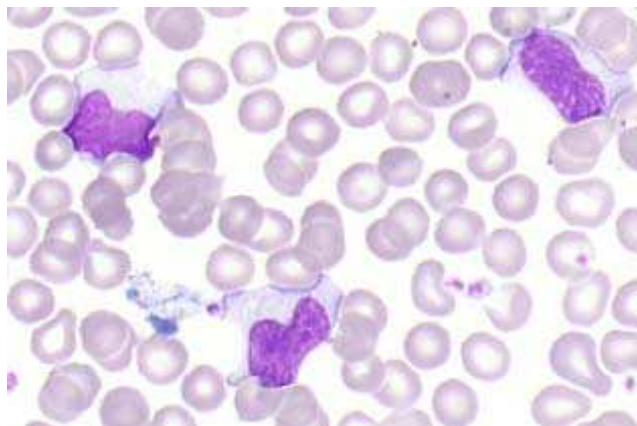
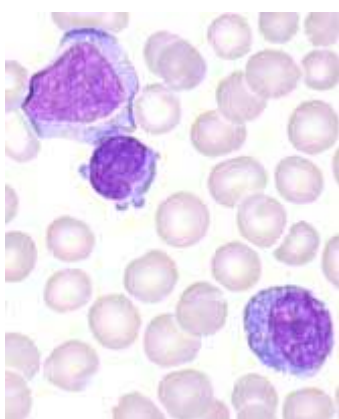
## **Typiske blodbilder med tekst for ulike hematologiske diagnoser 3,5,6,7,8:**

### **Kronisk lymfatisk leukemi:**

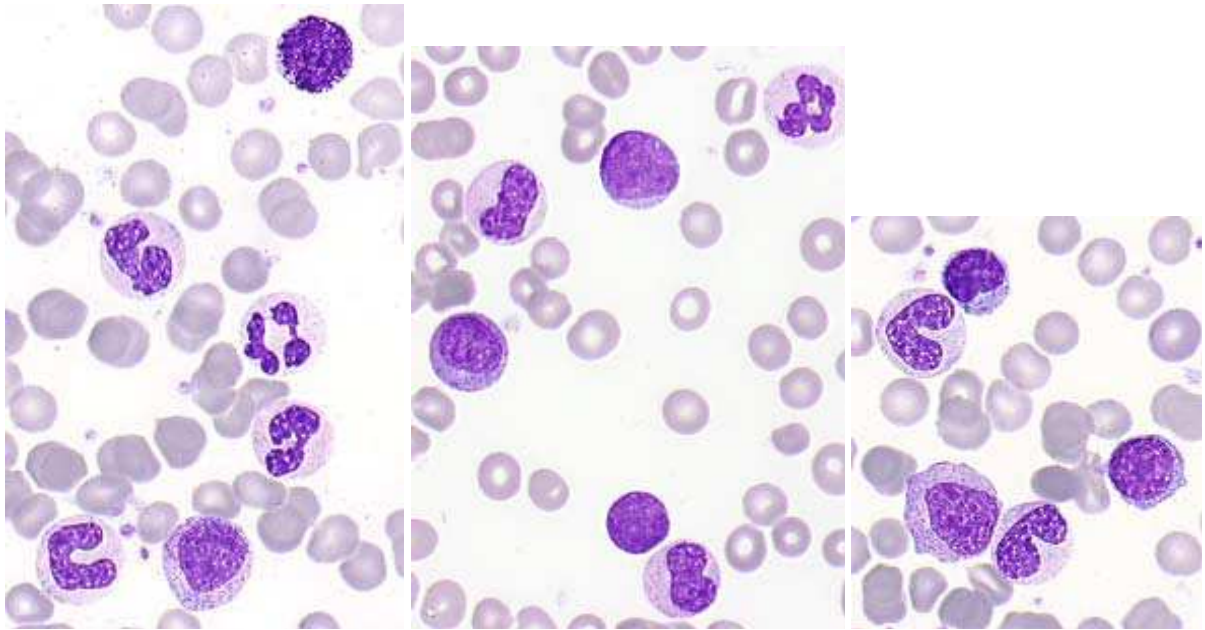


Dette er den mest vanlige leukemiform. Antall lymfocytter er høyt, og kan noen ganger være ekstremt høyt. Lymfocytene er vanligvis små og har lite eller nesten ikke cytoplasma. Kjernen har grov kromatinstruktur. Cellene er svært fragile og kan bli ødelagt når man lager blodutstryket. Disse ses som kjerneskygger (Gumprecht's skygge).

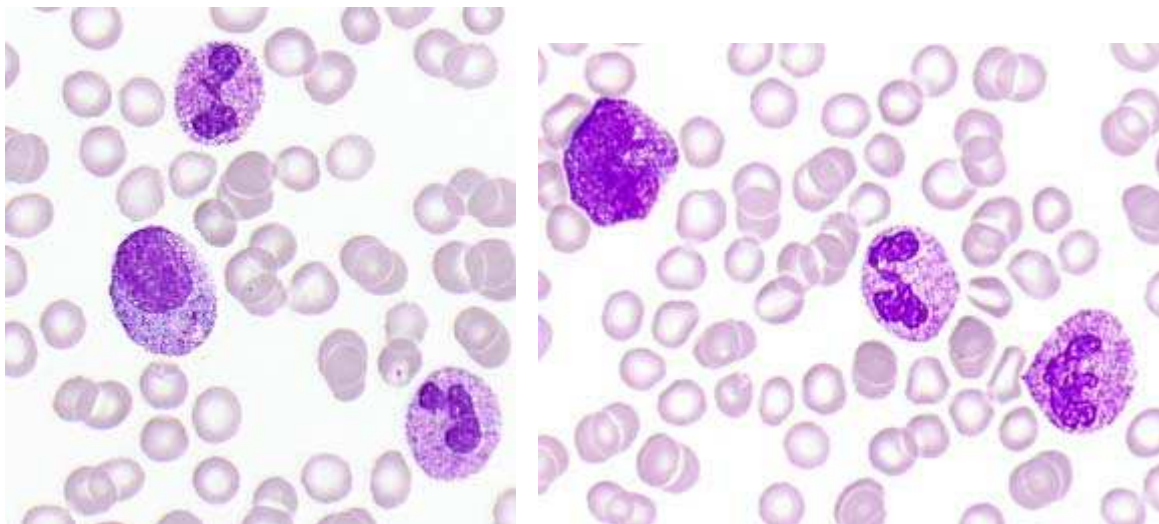
### **Virusinfeksjoner som for eksempel mononukleose:**



Virusinfeksjoner gir økning i antall reaktive lymfocytter. Både kjernen og/eller cellen får en uregelmessig form.

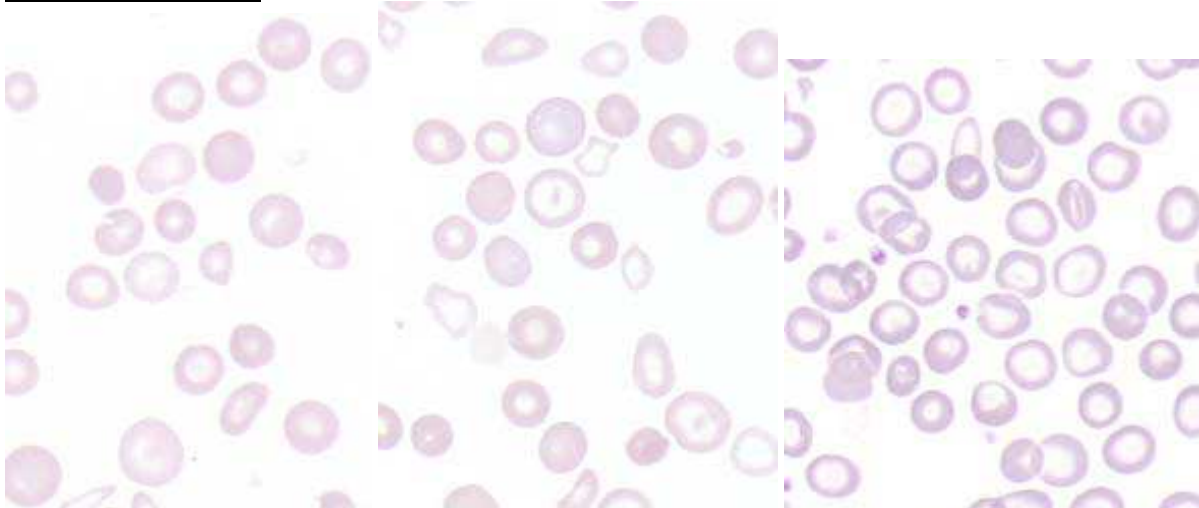
**Kronisk myelogen leukemi:**

Leukocytose hvor hele den nøytrofile rekken er representert (segmenterte nøytrofile, staver, metamyelocytter, myelocytter, promyelocytter og myeloblaster). Forhøyet antall basofile. Øket antall trombocytter. Man vil også se anemi og finne kjerneholdige erythrocytter.

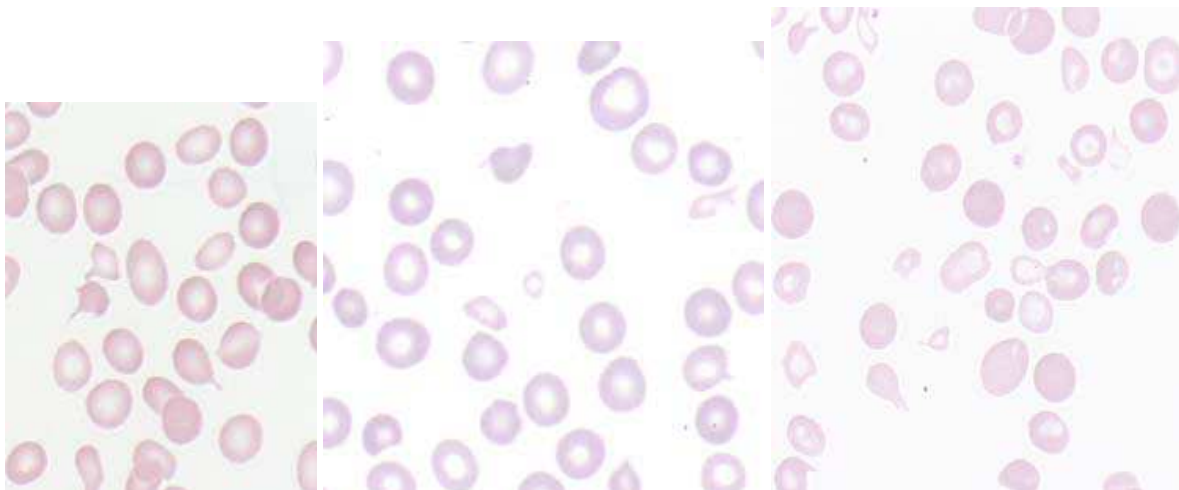
**Bakteriell infeksjon:**

Ved en bakteriell infeksjon øker granulocytterne og man finner vanligvis en del umodne granulocytter i blodet. Dette kalles venstreforskyvning. Toksisk granulering og Döhle's legemer ses også ved bakteriell infeksjon.

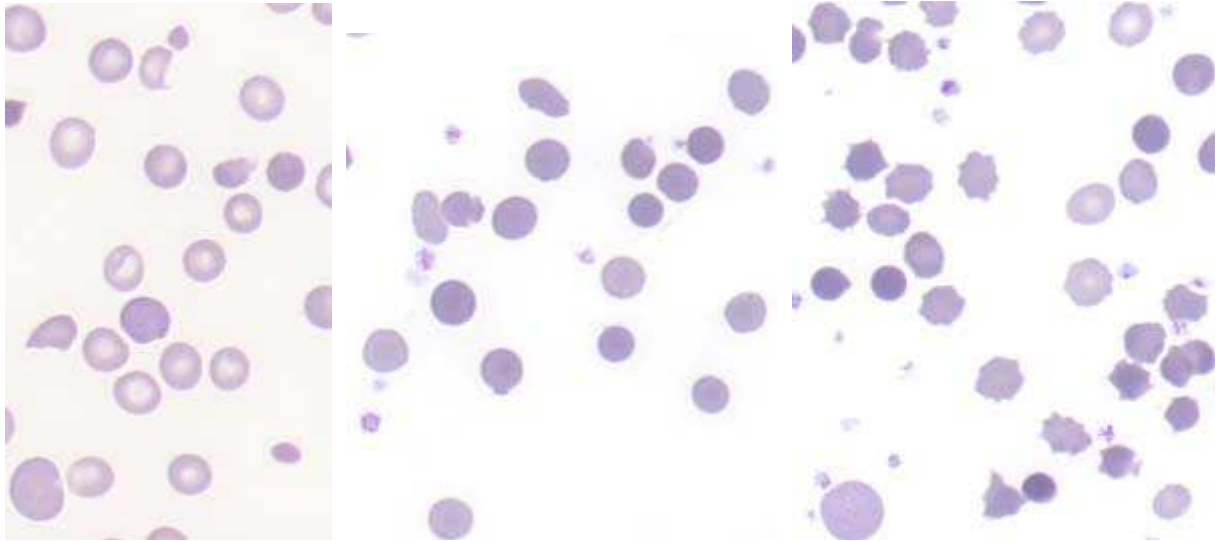


**Jernmangelanemi:**

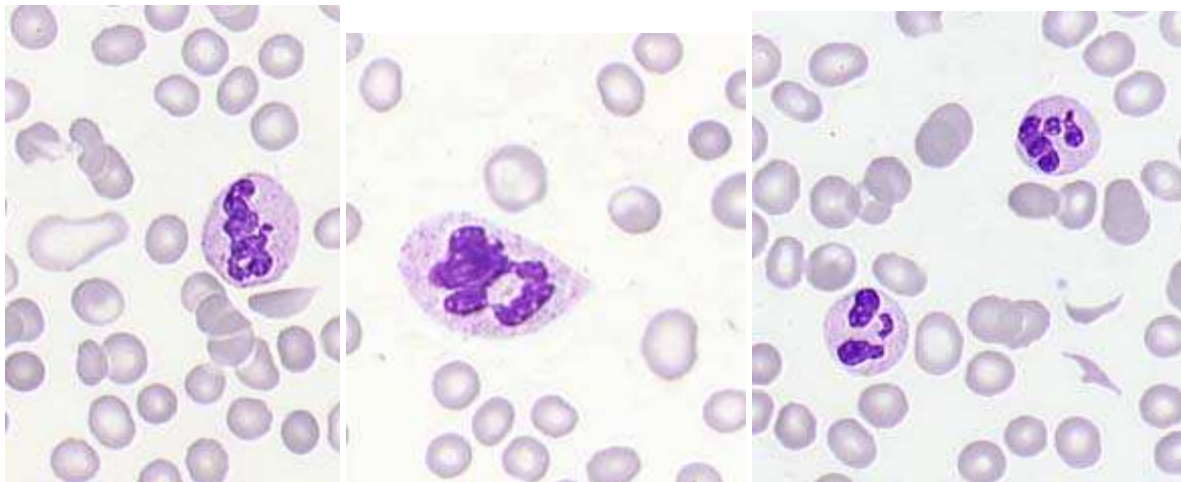
En anemi som skyldes dårlig jernopptak fra maten eller en kronisk blødning. Aniso og poikilocytose, hypokromi og ofte mikrocytter ses i blodutstryket.

**Hemolytisk anemi:**

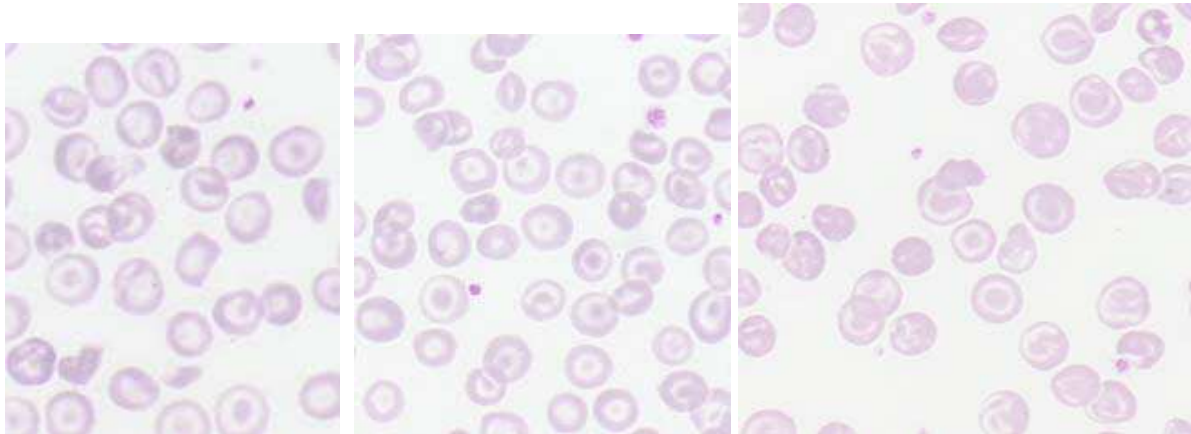
Anemi som skyldes øket nedbryting av erythrocyttene. Det er en økning i den erythropoetiske aktivitet på grunn av erythrocyttenes korte levetid. I blodutstryk ses sfærocytter, elliptocytter og aniso – poikilocytose.

**Sfærocytose:**

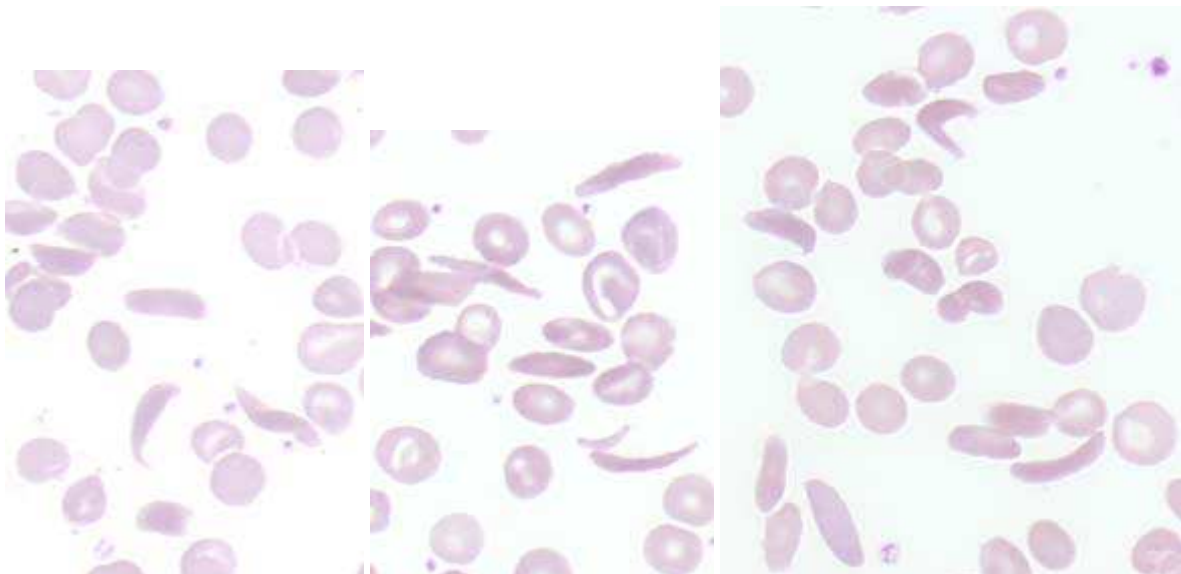
Sfærocytose er små, runde, ekstremt hyperkrome erythrocytter som produseres ved forandringer i plasmamembranens proteiner. Dette ses ved arvelig sfærocytose, (autoimmun) hemolytisk anemi, etter transfusjon av gammelt blod.

**Pernesiøs anemi:**

Dette er en anemi som skyldes B 12 mangel, forårsaket av mangel på intrinsic faktor. Kan være arvelig. Store granulocytter og store erythrocytter ses i blodet. Typisk er også hypersegmentering av granulocytterne.

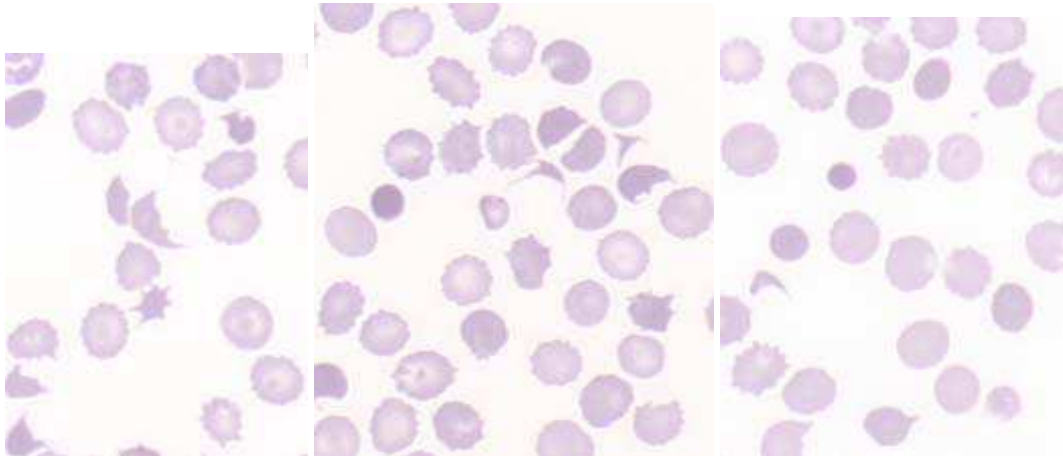
**Thalassemi:**

Thalassemi er en arvelig sykdom som skyldes redusert syntese av globinkjedene som danner hemoglobin. Det finnes forskjellige typer av thalassemi. Man kan få alvorlig anemi, avhengig av type. Det typiske for thalassemi er at man finner target celler i blodutstryket. Aniso – poikilocytose og dårlig metning ses også. Det skilles mellom alfa og beta thalassemi. En deling kan også gjøres mellom Thalassemi major, thalassemi intermediate (mellomstadium) og thalassemi minor.

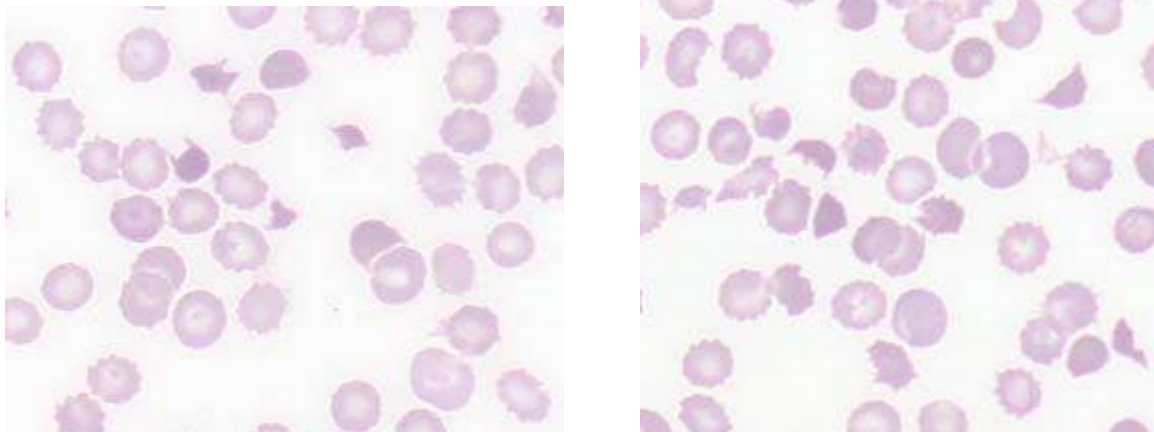
**Sigdcelle-anemi:**

Sigdcelleanemi er en hemolytisk anemi som skyldes en hemoglobinpati (HbS). HbS i homozygot form (HbSS) er en alvorlig sykdom. Når en erythrocytt som inneholder HBSS blir deoksygenert, aggregerer hemoglobinmolekylene i løpet av få sekunder og danner tråder. Når trådene vokser i lengden, deformerer de erythrocytten som inntar en rigid sigdcelleform.

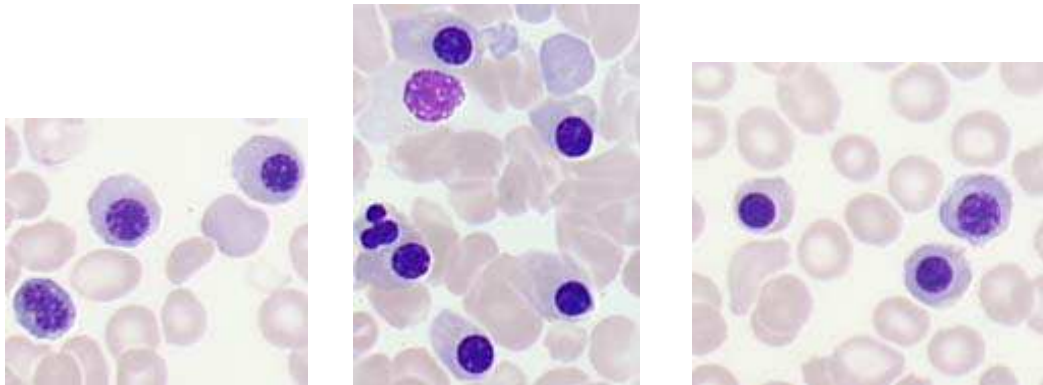
Sigdcellene tvinner seg inn i hverandre og obstruerer kapillærsirkulasjonen slik at det oppstår infarkter i milt, lunger, hud og sentralnervesystemet. Sigdcellene har nedsatt levetid og forårsaker hemolytisk anemi. Typisk for sigdcelleanemi er såkalte sigdcellekriser, som kan utløses av hypoksi. Heterocygote (HbAS) har helt normale funn og ingen symptomer unntatt ved ekstrem hypoksi.

**HUS:**

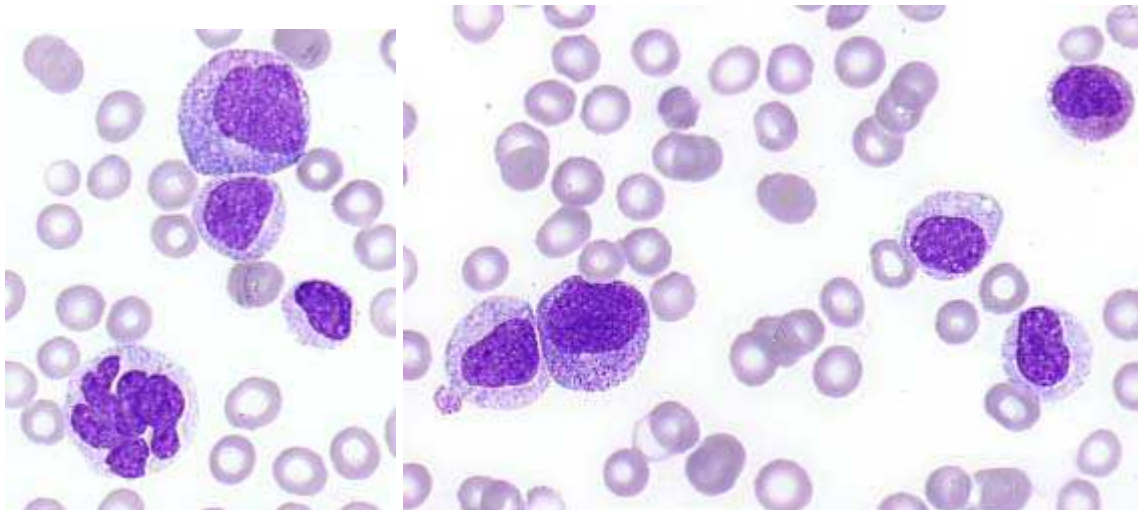
HUS: Hemolytisk uremisk syndrom. Ved denne tilstanden inntreffer alvorlig hemolyse, nyresvikt, trombocytopeni og disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC). Det er særlig barn som kan få dette syndromet. Typisk er at man finner schistocytter (= fragmenterte erythrocytter, "helmet cells"). Det ses også piggepler (Burr-celler) i blodutstryket.

**TTP:**

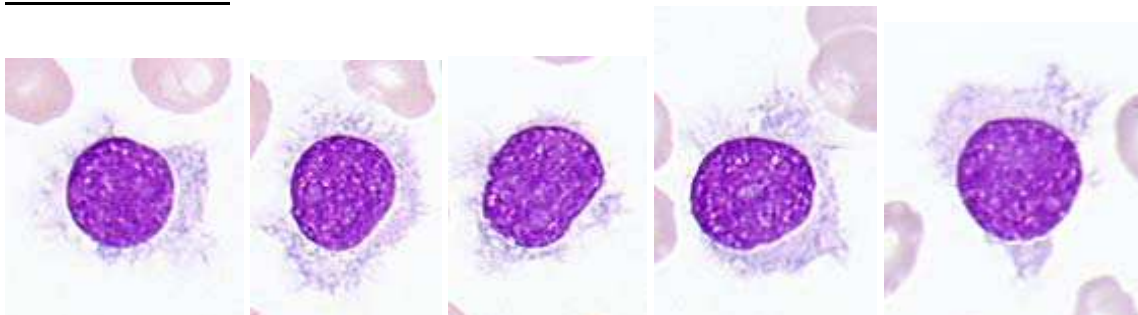
Ved trombotisk trombocytopenisk purpura finner man hemolytisk anemi og trombocytopeni. Typisk er at man finner schistocytter i blodutstryket. Sykdommen opptrer hos voksne. TTP kan oppetre arvelig, men også i forbindelse med infeksjoner, allergiske reaksjoner og graviditet.

**Erytroblastose:**

Erytroblastose er tilstedeværelse av erytroblaster i blod. Erytroblaster er funnet som et resultat av øket blodproduksjon, som for eksempel ved ulike anemier. Erytroblaster ses også hos nyfødte.

**MDS (Myelodysplasi):**

Ved MDS (myelodysplasi) finner man en abnormal danning og utvikling av særlig den myelogene rekke. Karakteristisk for MDS er hypogranulering. MDS kan utvikle seg til AML. MDS er delt opp i fem ulike grupper avhengig av blant annet antall blaster i perifert blod og benmarg.

**Hårceleleukemi:**

Dette er en monoklonal formering av B-lymfocytter med ekstremt uregelmessig cytoplasma. Hårceller er sjeldent å se i blod, man finner de hovedsakelig i benmarg.

## **Myelo-proliferativt-syndrom<sup>4</sup> :**

Kronisk myeloproliferativt syndrom inkluderer disse diagnosene:

Kronisk myelogen leykemi  
Myelofibrose Polycytemia vera  
Essensiell trombocytose

Disse sykdommene har en rekke fellestrekk. Først og fremst er de karakterisert ved at cellene i benmargen – de myelogene cellene – deler seg ukontrollert. Diagnosen er avhengig av hvilke celletype som deler seg mest. Det er et flytende skille mellom disse sykdommene, og det er også en tendens til at de kan gå fra den ene typen til den andre.

Andre fellestrekk er:

Basofili (særlig ved KML).

Trombocytose (særlig ved esensiell trombocytose).

Leukocytose (særlig ved KML).

Svært forstørret milt ved KML og myelofibrose.

Ekstramedullær hemopoiese dvs bloddannelse utenom benmargen, da særlig i milt og lever. Dette fører til at det kommer myelocytter og kjerneholdige erytrocytter i perifert blod, da milten ikke i samme grad som benmargen er i stand til å holde tilbake umodne celler.

## **Leuko-erytroid blodbilde<sup>4</sup> :**

Ved et leukoerytroid blodbilde finner man både kjerneholdige erytrocytter og myelocytter i perifert blod. Den mest typiske tilstanden er myelofibrose, men man finner også et leuko-erytroid blodbilde ved andre tilstander.

Overordnet er det som regel snakk om fortregning av den normale benmarg, så en del av de bloddannende celler i et visst omfang slår seg ned i milt og lever. Årsaken til fortregning av benmarg er som regel cancer av en eller annen type. De hyppigste cancerformene er:

- a) Brystkreft: Ca 1/5 av alle kvinner med brystkreft får på et tidspunkt metastaser til benmargen.
- b) Lungekreft: Hyppig årsak til benmargsmetastaser hos menn.
- c) Prostatakreft
- d) Neuroblastom: Den hyppigste årsak til fortregning av benmarg hos barn.
- e) Myelomatose: Her fortrenger maligne plasmaceller benmargen. Typisk er et leukoerytroid blodbilde og pengerulledannelse.

**Tabell over karakteristiske laboratoriefunn ved en del blodsykdommer :**

	<b>Hb</b>	<b>Hvite</b>	<b>Tromb.</b>	<b>MCH</b>	<b>MCV</b>	<b>MCHC</b>	<b>Retic</b>	<b>Blodutstryk</b>	<b>Benmarg</b>
<b>Jernmangel</b>	Lav	Normale	Normale	Lav	Lav	Lav	Normale	Aniso-poikilo-mikro- Dårlig metning	Tom for jern, ellers normal
<b>Megaloblastær anemi</b>	Lav	Litt lave	Litt lave	Høy	Høy	Normal	Lave	Aniso-poikilo-makro- God metning Hypersegmentering	Rikelig, megaloblastær erythropoiese
<b>Hemolytisk anemi</b>	Lav	Normale	Normale	Litt høy	Litt høy	Normal	Høye	Sfærocytose, elliptocytose eller aniso- poikilocytose	Økt erythropoiese
<b>Myelofibrose</b>	Lav	Vekslende	Vekslende	Normal	Normal	Normal	Normale	Aniso-poikilo-pære-former. Kjerneholdige erythrocytter. Umodne granulocytter	Tom, bindevev
<b>Cancermetastaser</b>	Lav	Vekslende	Vekslende	Normal	Normal	Normal	Normale	Aniso-poikilo-pære-former. Kjerneholdige erythrocytter. Umodne granulocytter	Cancerceller i hauger
<b>Aplastisk anemi</b>	Lav	Lave	Lave	Normal	Normal	Normal	Lave	Aniso-poikilocytose. Få granulocytter og trombocytter	Tom, bindevev og fettvev
<b>Leversykdom</b>	Lav	vekslende	vekslende	Normal	Litt økt ?	Lav	Normale	Aniso-poikilocytose. Dårlig metning. Targetceller	Normal ?

**Tabell over karakteristiske laboratoriefunn ved en del blodsykdommer :**

	<b>Hb</b>	<b>Hvite</b>	<b>Tromb.</b>	<b>MCH</b>	<b>MCV</b>	<b>MCHC</b>	<b>Retic</b>	<b>Blodutstryk</b>	<b>Benmarg</b>
<b>Thalassemia minor</b>	Lav	Normale	Normale	Normal/lav	Litt økt ?	Lav	Høye/normale	Aniso-poikilocytose. Dårlig metning. Targetceller	Økt erythropoiese
<b>Primær polycytemi</b>	Høy	Høye	Høye	Normal	Normal	Normal	Normal	Tykt, mange granulocytter og trombocytter	Cellerik, mange megakaryocytter
<b>Sekundær polycytemi</b>	Høy	Normale	Normale	Normal	Normal	Normal	Normal	Tykt, ellers normalt	Økt erythropoiese
<b>Akutt fase</b>	Normal	Høye	Høye	Normal	Normal	Normal	Normal	Pengeruller. Mange granulocytter med venstreforskyvning. Mange trombocytter. Toksisk granulering	Nærmest normal
<b>Virusinfeksjon</b>	Normal	Høye	Normale	Normal	Normal	Normal	Normal	Domineres av mononukleære celler, McKinley, monocytter	Normal
<b>Myelomatose</b>	Litt lav	Normale	Normale	Normal	Normal	Normal	Normal	Plasmaceller kan forekomme. Pengeruller, for øvrig normalt	Plasmaceller, "myelomceller"



**Tabell over karakteristiske laboratoriefunn ved en del blodsykdommer :**

	<b>Hb</b>	<b>Hvite</b>	<b>Tromb.</b>	<b>MCH</b>	<b>MCV</b>	<b>MCHC</b>	<b>Retic</b>	<b>Blodutstryk</b>	<b>Benmarg</b>
<b>Kronisk lymfatisk leukemi</b>	Normal	Høye	Normale	Normal	Normal	Normal	Normal	Domineres av modne lymfocytter	Økt antall lymfocytter
<b>Kronisk myelogen leukemi</b>	Lav	Høye	Høye	Normal	Normal	Normal	Normal	Domineres av hypersegmenterte granulocytter og disses forstadier. Mange trombocytter	Domineres av myelopoiesen
<b>Akutt lymfatisk leukemi</b>	Lav	Høye	Lave	Normal	Normal	Normal	Normal	Domineres av lymfoblaster (lite cytoplasma, Rieder +). Få trombocytter og granulocytter	Domineres av lymfoblaster
<b>Akutt myelogen leukemi</b>	Lav	Høye	Lave	Normal	Normal	Normal	Normal	Domineres av myeloblaster evn. med Auerstaver og/ eller monoblaster, noen kjerneholdige erythrocytter, få modne granulocytter, få trombocytter	Domineres av myeloblaster og/ eller monoblaster
<b>Aleukemisk, subakutt myelogen leukemi</b>	Lav	Lave	Lave	Normal	Normal	Normal	Normal	Domineres av modne lymfocytter, enkelte myeloblaster. Få granulocytter og trombocytter	Domineres mer eller mindre av blaster

## 5. Måleusikkerhet <sup>10,11</sup> :

### Analytisk måleusikkerhet:

Det er utført variansanalyse  $s^2_{\text{analytisk}} = s^2_{\text{person}} + s^2_{\text{prøve}} + s^2_{\text{utstryk}} + s^2_{\text{replikant}}$ .

100 celler talt

Parameter	$s^2_{\text{person}}$	$s^2_{\text{prøve}}$	$s^2_{\text{utstryk}}$	$s^2_{\text{replikant}}$	$s^2_{\text{total}}$	CV % <sub>a</sub>	Nivå
Lymfocytter	0,0029	0,0000	0,0396	0,1037	0,1436	17,4	ca. $2 \cdot 10^9 / L$ (30 %)
Monocytter	0,0036	0,0067	0,0000	0,0031	0,0416	33,4	ca. $0,6 \cdot 10^9 / L$ (11%)
Nøytrofile	0,00058	0,0106	0,0493	0,1063	0,1665	9,3	ca. $4 \cdot 10^9 / L$ ( 55%)
Eosinofile	0,00036	0,0017	0,0017	0,0112	0,0149	68,1	ca. $0,18 \cdot 10^9 / L$ ( 2%)
Basofile	0,00036	0,00053	0,0001	0,0018	0,0028	131,4	ca. $0,04 \cdot 10^9 / l$ (1%)
Erytroblaster						140,0	ca. 1%

Variansanalysen viser at variansen for replikat analyser er det største bidraget til analysevariasjonen. Dette bidraget skyldes binomisk fordeling av cellene i blodutstryket og kan statistisk beregnes. Bidraget kan reduseres ved å telle flere celler.

Tabellen nedenfor viser de ulike variansenes %-vise bidrag til total variasjonen når det henholdsvis telles 100 celler og 200 celler ( i ()).

	Lymfocytter	Monocytter	Nøytrofile	Eosinofile	Basofile
$s^2_{\text{person}}$	2,0% (3,1%)	8,8% (14,1%)	0,3% (0,5%)	2,4% (3,8%)	13% (19%)
$s^2_{\text{prøve}}$	0% (0%)	16% (26%)	6,3% (9,3%)	11% (18%)	19% (29%)
$s^2_{\text{utstryk}}$	27% (42%)	0% (0%)	29% (43%)	11% (18%)	3,5% (5,2%)
$s^2_{\text{replikant}}$	72 % (55%)	75 % (60%)	64% (47%)	75% (60%)	64% (49%)

Tabellen nedenfor viser hvordan CV<sub>total</sub> påvirkes av antall celler og antall blodutstryk talt

Parameter	CV <sub>total</sub> % 100 celler 1 bloduts	CV <sub>total</sub> % 200 celler 1 bloduts	CV <sub>total</sub> % 400 celler 1 bloduts	CV <sub>total</sub> % 200 celler 2 bloduts	CV <sub>total</sub> % 400 celler 2 bloduts
Lymfocytter	17,4	14,1	12,0	12,5	10,1
Monocytter	33,4	26,4	22,1	26,5	22,1
Nøytrofile	9,3	7,6	6,7	6,8	5,7
Eosinofile	68,1	53,9	45,0	51,3	42,1
Basofile	131,4	107,5	94,5	107,1	92,9

Vi teller 100 celler i 1 utstryk

Tabellen nedefor viser 95% konfidensintervall for manuell differensialtelling av leukocytter. Grensene er beregnet ved å anta poisson fordeling ved <5% celler og binomial fordeling ved >5% celler.

% aktuell celletype	100 celler talt	200 celler talt
0	0-3	0-2
1	1-5	0-3
2	1-6	1-5
3	1-8	1-6
4	1-9	2-7
5	2-11	3-9
10	4-16	6-14
20	12-28	14-26
30	21-39	24-37
40	30-50	33-47
50	40-60	43-57
60	50-70	53-67
70	61-79	64-77
80	72-88	74-86
90	84-96	86-94

## 6. Kvalitetskontroll:

**Intern:** Det lages nye egenproduserte kontrollpreparater for grunnplan og for spesialist hver 3.dje måned. Det lages ett preparat til hver godkjent bedømmer. 1/3 av bedømmerne differensialteller og vurderer preparatet pr måned. Blodbildet varieres fra gang til gang og resultatene dokumenteres på:  
K:\50\507\Hematologen\Kvalitetskontroll\morfologi internkontroller.  
Her ligger Grunnplan og Spesialist i egne mapper

Indirekte kontrolleres manuell differensialtelling daglig, da manuell og maskinell differensialtelling sammenlignes for alle prøver der begge analysemetodene er benyttet (ca 20 prøver/dag). Resultater fra begge metoder sammenlignes og vurderes fortløpende ifht det visuelle inntrykket av blodbildet, scatterplot, 95% konfidensgrenser, tidligere resultater og kliniske opplysninger. Eventuelle forskjeller følges opp enten med gjentatt manuell differensialtelling og/eller med reanalysering av maskinell differensialtelling.

**Ekstern:** 1). "Leukocyte Differential Count and Evaluation of Blood Cell Morphologi" fra Labquality to ganger pr år, 3 utstryk hver gang.  
Vurdering av resultatene er lagres på:  
K:\50 Laboratoriemedisinsk senter\Felles\Kvalitetskontroll\Ekstern kvalitetsvurdering 20...\Elektroniske rapporter\Labquality\Leukocyttdifferensialtelling og morfologi  
2). Equator fra Equalis.  
Alle spesialistene klassifiserer 50 celler ut fra bilder på Equalis.se's hjemmeside 3 g/år. Vurdering lagres på K:\50 Laboratoriemedisinsk senter\Felles\Kvalitetskontroll\Ekstern kvalitetsvurdering 20...\Elektroniske rapporter\Equalis\Equatron – digital celleklassifisering.

## 7. Preamalytisk<sup>9</sup>:

### Effekt ved henstand (gammel blodprøve):

Mindre enn 1 time:	Ingen forandring.
Etter 3 timer:	Begynnende forandring.
Etter 12 – 18 timer:	”Slående effekt”
Nøytrofile celler:	Kjernen blir mer homogen, svulmer opp. Segmentene adskilles og kan bli lik kjerneholdige røde blodlegemer. Membranen rundt cytoplasma kan bli ”ragged” og mindre veldefinert. Små vakuoler i cytoplasma.
Mononukleære celler:	Flere kjernelapper. Dette vil ved lengre henstand føre til oppløsning av kjernen. Vakuoler i cytoplasma. Kjernestrukturen hos lymfocytene blir mer homogen.

Erytrocyttene tåler bedre lagring enn leukocyttene, inntil 6 timer – ingen forandring. Ved lengre henstand økende ”piggeple”-dannelse.

## 8. Referanseområder:

Se Aldersspesifikke referanseintervaller (Relatert)

## 9. Svarutgivelse:

Måleenhet:  $\times 10^9/L$

Antall desimaler: Se referanseintervaller

## 10. Referanser

1. National Committee for Clinical laboratory standards. Reference Leukocyte Differential Count (Proportional) and Evaluation of Instrumental Methodes. NCCLS Document H-20A, vol.12, No1, Approved Standard 1992, Villanova, PA, USA.
2. Bain B. Blood Cells. A practical guide. J B Lippincott company, Philadelphia Gover Medical Publishing, 1995
3. Medinor: Bilder og tekst er hentet fra Atlas of Blood Cell Differentiation, versjon II. Forfattere: F.Cillesen og W. van der Meer.
4. Bayer Diagnostics: Laboratorie Hæmatologi av Jens Peter Philipsen

5. Abott: The Morphologi of Human Blood Cells
6. Hans Karle: Hæmatologi, 3.udgave
7. Stein A.Evensen, Per Stavem og Lorentz Brinch: Blodsykdommer
8. Perm merket "Referat – Kopier fra brukermøter, kurs osv"
9. Perm merket "Utstryk"
10. Skjøtt Gro Mette, Mossing Berit, Kleven Rønnaug, Bråten Kjersti, Helgesen Ingrid: Kvalitetssikring av manuell og maskinell differensialtelling, Akkreditering av manuell og maskinell diff, Prosjektoppgaven utført ved Videreutdanningen for bioingeniører på Høgskolen i Oslo, 2002-2004.
11. Cartwright GE. Diagnostic Laboratory hematology. New York: Gune & Straton, 1968
12. Lewis SM: Recommendation of the International Council for Standardization in Haematology on repring differential counts. Clin Lab Haemat 17, 113, 1995
13. Bilder tatt fra foredraget AML av Jens Petter Strømsheim.