

Beoogde naam richtlijn:

Aanbevolen werkwijze en terminologie bij de microscopische beoordeling van het bloedbeeld.

Samenstelling VHL richtlijn werkgroep:

Dr ir AAM Ermens, klinisch chemicus, Amphia ziekenhuis Breda
Dr A Mulder, arts klinische chemie, UMCG, Groningen
Dr W van Gelder, arts klinische chemie, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht
Dr G van de Berg, klinisch chemicus, Lab Noord, Stadskanaal

Correspondentie:

Dr ir AAM Ermens, klinisch chemicus, Amphia ziekenhuis Breda

aermens@amphia.nl

Doelgroep richtlijn:

Eenzijds laboratoriummedewerkers en laboratoriumspecialisten die betrokken zijn bij de microscopische beoordeling van perifere bloed. Anderzijds alle artsen die in hun werk te maken krijgen met uitslagen van microscopische differentiaties.

Doel van de richtlijn:

De richtlijn is bedoeld om bij de microscopische beoordeling en rapportage van perifere bloed landelijk te komen tot:

- een éénduidige naamgeving van celsoorten en afwijkingen
- een éénduidige kwantificering van morfologische afwijkingen
- eisen inzake verplicht te rapporteren afwijkingen

Preambule:

Het "difboekje" onder auspiciën van de Vereniging voor hematologische Laboratoriumdiagnostiek (VHL) fungeert binnen de medische laboratoria al enkele decennia als "baken" voor de rapportage en kwantificering van morfologische afwijkingen in het perifere bloedbeeld. De laatste versie van dit document dateert van mei 2001. In opdracht van de VHL heeft een werkgroep zich gebogen over de wijze waarop het difboekje gemoderniseerd kon worden op basis van de huidige kennis en inzichten. De concept versie die daaruit voortkwam is aan deskundigen uit diverse gremia (hematologen, analisten, leden VHL) voorgelegd ter becommentariëring. Op basis van die input zijn er essentiële aanpassingen gedaan waardoor het document aan praktische bruikbaarheid heeft gewonnen en diverse beschrijvingen accurater zijn geworden. Op voorspraak van de VHL wordt het document nu aangeboden om de status van NVKC-richtlijn te verwerven. Daartoe is aan het begin een lijst met minimale normen mbt werkwijze en terminologie bij de microscopische beoordeling van het bloedbeeld toegevoegd. Deze minimale eisen zijn veelal niet evidence based maar gebaseerd op de (inter)nationaal vigerende werkwijzen en op de ruime hematologische ervaring van de VHL-leden en de betrokken externe beoordelaars.

Minimale normen behorende bij deze richtlijn:

Voor het beoordelen van het perifere bloedbeeld kan gebruik gemaakt worden van EDTA ontstold bloed (EDTA concentratie: K_2EDTA $1,4 \pm 0,2$ g/L bloed). Het uitstrijkje dient zo snel mogelijk, doch uiterlijk 4 vier uur na de bloedafname gemaakt te worden.

Voor een goede visuele beoordeling van het preparaat dient m.b.v de kanteelmethode het uitstrijkje bekeken te worden in het deel waar de rode cellen net niet tegen elkaar aan liggen.

Voor algemene differentiatie van het witte bloedbeeld dienen minimaal 100 leukocyten geteld en beoordeeld te worden.

Voor de differentiatie van het witte bloedbeeld bij (verdenking op) hematologische maligniteiten dienen minimaal 200 leukocyten geteld en beoordeeld te worden.

De rapportage van de differentiatie dient tenminste plaats te vinden in absolute aantallen cellen per volume eenheid.

De volgende afwijkingen dienen altijd in de rapportage van een microscopische differentiatie vermeld te worden:

- aanwezigheid van cellen met Auerse staafjes
- blasten en blastaire cellen (indien minder dan 1%)
- malaria parasieten
- macrotrombocyten (indien >1 %)
- sikkelcellen
- megakaryocytenresten

De volgende celtypes dienen altijd in percentages in de rapportage van een microscopische differentiatie vermeld te worden:

- erytroblasten (% per 100 leukocyten, indien mogelijk ook als absoluut aantal/L)
- lymfocyten met azurofiele korreling (% van 100 lymfocyten) (LGL) indien:
 - $> 20\%$ van het totaal aantal lymfocyten en/of
 - $> 2.0 \times 10^9/L$ absoluut
- afwijkende, monotone "lymfocyten (suspect maligne)" (% van 100 lymfocyten)
- kapotgestreken cellen indien $> 10\%$ van het totaal aantal leukocyten (% van 100 leukocyten)

De kwantificering van morfologische afwijkingen dient te geschieden obv een vooraf gedefinieerd gradatiesysteem met geüniformeerde percentageintervallen. Om praktische redenen kunnen deze in de rapportage worden weergegeven in de vorm van sommeringstekens (+, ++, +++).

Voor de kwantificering van de morfologische afwijkingen dient gebruik gemaakt te worden van het in deze richtlijn vermelde gradatiesysteem.

Aanbevolen werkwijze en terminologie
bij de microscopische beoordeling
van het bloedbeeld

“DIFboekje”

Herziene versie

maart 2013

Aanbevelingen van de VHL werkgroep Hematomorfologie

Inhoudsopgave

Het bloeditstrijkpreparaat

De kleuring

De beoordeling van het preparaat

Tabel van Rümke

Afwijkingen in erythrocytenmorfologie

Normale leukocytenmorfologie

Afwijkingen in leukocytenmorfologie

Afwijkingen in trombocytenmorfologie

Kwantificering

Bronvermelding

Index

Het bloeditstrijkpreparaat

Het bloeditstrijkpreparaat wordt bij voorkeur gemaakt uit bloed, verkregen zonder ontstollingsmiddel, bijvoorbeeld uit een druppel van de naald waarmee de venapunctie verricht is of uit een vingerprik, waarbij de eerste druppel bloed weggeveegd dient te worden. Bij het uitstrijken moet de uit te strijken druppel zo klein mogelijk zijn; het uitstrijkje mag niet tegen de randen komen.

In de praktijk wordt meestal niet direct bij de bloedafname een bloeditstrijkpreparaat gemaakt. Er wordt dan EDTA bloed afgenomen, waarvan zo snel mogelijk, doch uiterlijk na 4 vier uur (1), een uitstrijkje gemaakt dient te worden (EDTA concentratie: K_2EDTA $1,4 \pm 0,2$ g/l bloed). Indien het uitstrijken meer dan 4 uur na afname plaats vindt verdient het de voorkeur dit te vermelden in de rapportage.

Indien cellen langer dan vier uur aan EDTA blootgesteld worden, kunnen de volgende artefacten optreden:

- trombocyten zwellen op en vertonen cytoplasma-uitlopers
- erythrocyten veranderen in doornappelvormen (echinocyten)
- bij leukocyten ontstaan:
 - a. vacuolen in het cytoplasma van neutrofiele granulocyten en monocytten
 - b. normale en toxische korrels van neutrofiele granulocyten vervloeien en verdwijnen tenslotte
 - c. in de kern van lymfocyten en monocytten treedt kloof- en segmentvorming op en de kern zwelt op
 - d. de chromatinestructuur van de kern van leukocyten kan minder duidelijk worden
 - e. uiteindelijk (na 24 uur) treedt celdegeneratie met o.a. kerncondensatie en kernfragmentatie op

De kleuring

May-Grünwald Giemsa

Reagentia:

a. Stockbuffer (fosfaatbuffer 0,067 M volgens Sørensen, pH 6,9).

Meng 475 ml van een oplossing van 9,07 g/l KH_2PO_4 met 525 ml van een oplossing van 11,87 g/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Controleer of de pH 6,9 is. Zo niet, bijstellen met één van beide oplossingen.

Koel bewaren.

b. Werkbuffer (dagelijks vers bereiden).

Verdun 1 deel stockbuffer met 19 delen water.

c. May-Grünwald stockoplossing.

Los op 0,3 g May-Grünwald kleurstof (eosine – methyleenblauw) in 100 ml methanol. Laat 2 tot 3 dagen staan en filtreer.

d. Giemsa stockoplossing.

Los op 0,6 g Giemsa kleurstof (azuur – eosine – methyleenblauw) in 50 ml methanol en 25 ml glycerol.

Laat 2 tot 3 dagen staan en filtreer.

e. May-Grünwald werkoplossing (maximaal 4 uur houdbaar).

Verdun 1 deel May-Grünwald stockoplossing met 1 deel werkbuffer.

f. Giemsa werkoplossing (maximaal 4 uur houdbaar).

Verdun 1 deel Giemsa stockoplossing met 19 delen werkbuffer.

Werkwijze:

- Laat het uitstrijkje drogen
- Fixeer 3 minuten in May-Grünwald stockoplossing
- Incubeer 3 minuten in May-Grünwald werkoplossing
- Spoel af met werkbuffer
- Incubeer 15 minuten in Giemsa werkoplossing
- Spoel af met water
- Laat aan de lucht drogen

Naast de hierboven beschreven handmethode wordt tegenwoordig veelvuldig gebruikt van automatische uitstrijk- en kleuringsmethodes.

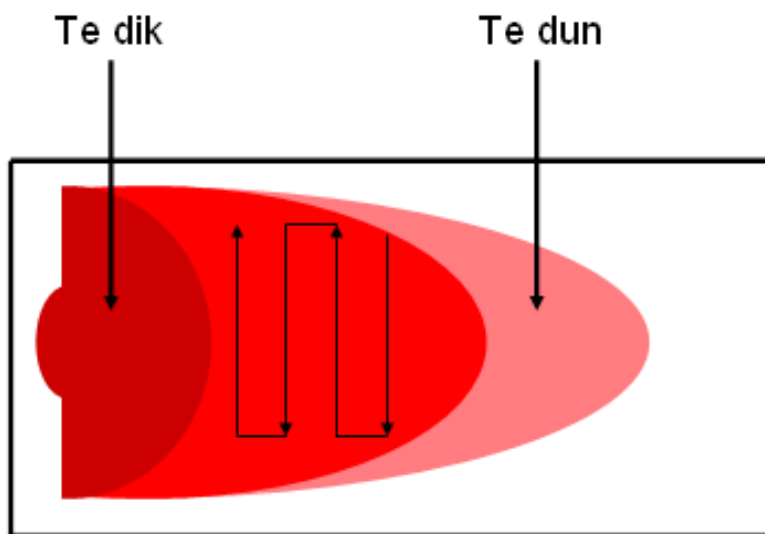
De beoordeling van het preparaat

Het preparaat kan het beste beoordeeld worden in dat deel waar de rode cellen net niet tegen elkaar aanliggen. Omdat in het midden de kleinere cellen liggen en naar de randen toe de grotere, kan het preparaat het best bekeken worden iets vanaf de rand naar bijna het midden, naar opzij en weer terug, enz. (kanteelmethode, zie onderstaande figuur). Daarnaast dient ook het gehele preparaat te worden beoordeeld voor het opsporen van afwijkingen die in kleine aantallen voorkomen, zoals bijvoorbeeld erytroblasten, en voor het beoordelen van geldrolvorming.

De cellen worden geïdentificeerd en geclassificeerd aan de hand van een aantal criteria die betrekking hebben op de celgrootte, de kern (o.a. diameter, vorm en structuur) en het cytoplasma (o.a. hoeveelheid, kleur, korrels, en insluitsels). Beslissend is de beoordeling van het totaal aan kenmerken en niet de waarneming van één enkel kenmerk.

Ten behoeve van de beoordeling van de diameter van de cel verdient het aanbeveling een geijkte micrometer in het oculair van de microscoop aan te brengen.

Normaliter worden 100 leukocyten beoordeeld. Bij een lage leukocytenaantal wordt geadviseerd meerdere uitstrijkjes te maken en te beoordelen. Bij een leukocytenaantal lager dan $0,5 \cdot 10^9/L$ kan volstaan worden met een microscopische revisie en beschrijving van de bevindingen. Indien men op basis van klinische gronden een grotere statistische betrouwbaarheid wenst of een zeer kleine populatie wil aantonen, moeten meer cellen worden beoordeeld. Zie hiervoor de tabel van Rümke. Voor de beoordeling van hematologische maligniteiten dienen minimaal 200 bloedcellen beoordeeld te worden (2). In het verleden was het gebruikelijk bij de differentiatie de verschillende celtypen op te geven in procenten. Aanbevolen wordt om dit uit te drukken in absolute aantallen cellen per liter. Dit geldt ook voor de normoblasten.



Tabel van Rümke (3)

95 % betrouwbaarheidsinterval van percentage microscopisch getelde cellen			
Celtelling (%)	100 cellen geteld	200 cellen geteld	500 cellen geteld
0	0 - 4	0 - 2	0 - 1
1	0 - 5	0 - 4	0 - 2
2	0 - 7	1 - 5	1 - 4
3	1 - 9	1 - 6	2 - 5
4	1 - 10	2 - 8	3 - 6
5	2 - 11	2 - 9	3 - 7
6	2 - 13	3 - 10	4 - 9
7	3 - 14	4 - 12	5 - 10
8	4 - 15	5 - 13	6 - 11
9	4 - 16	5 - 14	7 - 12
10	5 - 18	6 - 15	8 - 13
15	9 - 24	10 - 21	12 - 18
20	13 - 29	15 - 26	17 - 24
25	17 - 35	19 - 32	21 - 29
30	21 - 41	24 - 37	26 - 34
35	26 - 45	28 - 42	31 - 39
40	30 - 50	33 - 47	36 - 44
45	35 - 55	38 - 52	41 - 50
50	40 - 60	43 - 57	46 - 55
60	50 - 70	53 - 67	56 - 64
70	60 - 79	63 - 76	66 - 74
80	71 - 89	74 - 85	76 - 83
90	82 - 95	85 - 94	87 - 93
100	96 - 100	98 - 100	99 - 100

AFWIJKINGEN IN ERYTHROCYTENMORFOLOGIE

Naam (Aanbevolen)	Synoniem	Beschrijving beeld	Verklaring	Vooral voorkomend bij:
Agglutinatie		Aggregaten van erythrocyten waarbij de celgrenzen niet meer duidelijk zichtbaar zijn	Circulerende koude auto-antistoffen gericht tegen erythrocyten	Koude agglutinenen, koude autoimmuun hemolysinen, IgM M-proteïne
Basofiele punktering	Basofiele stippeling	Donkerblauwe stippels in cytoplasma van de ery	Neergeslagen ribosomaal en mitochondriaal RNA	Zware metaal vergiftiging (lood, zink, zilver, kwik), pyrimidine-5'-nucleotidase deficiëntie, megaloblastaire anemie, MDS, reticulocytose
Bite cellen		Erythrocyten met een hap eruit (zeldzaam)	Instabiel Hb (Heinz bodies) dat tijdens milt passage uit de erythrocyt verwijderd is	G6PD deficiëntie, andere enzymdeficiënties, toxinen, Hbpathie/thalassemie met instabiel Hb, medicatie (Phenylhydrazine, Dapsone)
Doornappelcellen	Echinocyten, Acanthocyten	Erythrocyten met meerdere uitsteeksels. Onderscheid tussen echinocyten (10-30 regelmatige uitsteeksels) en acanthocyten (< 20 onregelmatige (uitsteeksels) is vaak moeilijk (4).	Veranderingen in celmembraan o.i.v. verstoorde lipidestofwisseling of osmose	Artefact, levercirrhose, postsplenectomie, uremie, intravasale stolling w.o. hemolytisch uremisch syndroom, α - β -lipoproteïnemie (zeldzaam), pyruvaatkinasedeficiëntie, hyperlipidemie, myeloproliferatieve ziekten, vitamine E deficiëntie, kort na transfusie
Eccentricyten	blister cellen	Erythrocyten met het Hb samengehouden aan één zijde van de cel (zeldzaam)	Oxydatieve membraanschade met aggregatie van instabiel Hb	G6PD deficiëntie en andere enzymdeficiënties, toxinen, medicatie (Phenylhydrazine, Dapsone), Hbpathie/thalassemie met instabiel Hb, M. Wilson, Zieve's syndroom, hereditaire xerocytose
Elliptocyten	Ovalocyten	Ellipsvormige/ovale erythrocyten	Verandering van celmembraaneiwitten; b.v. spectrine of proteïne 4.1	Hereditaire elliptocytose, megaloblastaire anemie, MDS, ernstige ijzergebreksanemie, thalassemie, myelofibrose
Erythroblasten	Normoblasten	Cytoplasma variërend van donkerblauw via grijsblauw naar bruinroze, kern centraal of excentrisch met grove chromatinestructuur	Vorstadia erythrocyten; toegenomen of abnormale erythropoïese	Hemolytische anemie, erytroleukemie, myeloproliferatieve aandoeningen, beenmergmetastasen
Fragmentocyten	Schizocyten	Vervormde, beschadigde erythrocyten (brokstukken), hieronder vallen ook helmcellen en keratocyten	Mechanische beschadiging door fibrinedraden of afwijkend endotheeloppervlak, hartkleprothesen, themische membraanschade	Diffuse intravasale stolling (DIS), hemolytisch uremisch syndroom (HUS), HELLP, hartkleprothese, ernstige verbrandingen, trombotische trombocytopenische purpura (TTP), SLE, maligne hypertensie, medicatie
Geldrolvorming	Rouleaux vorming	Pseudo-agglutinatie waarbij cellen met de platte zijde tegen elkaar liggen (minimaal rijtjes van 4 erythrocyten in het midden van de uitstrijk), de individuele cellen zijn nog herkenbaar in tegenstelling tot bij agglutinatie	Verlies van negatieve lading op celmembraan van erythrocyten door coating met overmaat eiwit (bijv. verhoogd fibrinogeen, verhoogd gammaglobuline, of M. proteïne), soms artefact; b.v. bij dextraantoediening	Ontsteking, infectie, multipel myeloom, macroglobulinemie
Hemoglobine C kristallen		Tetragonale kristallen in een veelal lege erythrocyt (zeldzaam)	Kristallisatie van geoxygeneerd HbC	Homozygote Hemoglobine C patiënten, m.n. na splenectomie
Howell-Jollylichaampjes		Kleine paarsrode ronde insluitels in cytoplasma, vaak	Kernrest na abnormale deling	Postsplenectomie of hyposplenisme, ernstige hemolytische anemie,

		solitair		megaloblastaire anemie, congenitale dyserythropoietische anemie, MDS
Hypochromasie		Voorkomen van erythrocyten met een groter dan normaal centraal bleek gedeelte (> 1/3)	Verminderde Hb-synthese	IJzergebreksanemie, refractaire anemie met ringsideroblasten, thalassemie, hemoglobinopathie, chronische aandoeningen
Macrocytose	Macroplanie	Voorkomen van erythrocyten, groter dan normaal (>8 µm of groter dan de kern van een normale lymfocyt)	Aanwezigheid van jonge erythrocyten, abnormale celrijping	Reticulocytose; bv. na bloedingen en bij hemolyse, megaloblastaire anemie, leverziekten, alcoholmisbruik, MDS, chemotherapie
Malaria parasieten		O.a. blauwe ringen met rood zegel, ook andere verschijningsvormen	Besmetting met malariaparasieten	Malaria
Megalocyten		Zeer grote erythrocyten (9-12 µm) met afwijkende morfologie	Storing van DNA-synthese in de erythropoïese	Megaloblastaire anemie, MDS
Microcytose	Microplanie	Voorkomen van erythrocyten, kleiner dan normaal (<7 µm of kleiner dan de kern van een normale lymfocyt)	Verminderde of afwijkende Hb-synthese	IJzergebreksanemie, refractaire anemie met ringsideroblasten, thalassemie, hemoglobinopathie, chronische aandoeningen,
Pappenheimer lichaampjes		Multiple, kleine, onregelmatige, blauwe insluitels van wisselende grootte (zeldzaam)	IJzerstapeling t.g.v. abnormale ijzerinbouw in hemoglobine	MDS, postsplenectomie of hyposplenisme, megaloblastaire anemie, sideroblastaire anemie, hemochromatose, alcoholabusus
Poikilocytose		Het voorkomen van een heel scala aan vormafwijkingen. Sikkelcellen dienen altijd apart benoemd te worden	Irreversibele membraanveranderingen, vaak t.g.v. sterk toegenomen erythropoïese of extramedullaire hematopoïese	Ernstige ijzergebreksanemie, ernstige megaloblastaire anemie, thalassemie, hemoglobinopathie, myelofibrose, MDS
Polychromasie		Voorkomen van grijsblauwe (mesochromatische) erythrocyten	Aanwezigheid van ribosomaal materiaal	Alle gevallen van reticulocytose: wijst op toegenomen erythropoïese en/of vroegtijdig vrijkomen van erythrocyten uit het beenmerg
Ringen van Cabot		Paarsrode draadvormige ringen in cytoplasma van de erythrocyt (zeldzaam)	Overblijfsel van de kernspoel na mitose	Ernstige anemie, m.n. megaloblastaire anemie, loodvergiftiging, dyserythropoïese, MDS
Schiet-schijfcellen	Target cellen	Erythrocyten lijken op schiet-schijven, vaak hypochroom	Toegenomen celmembraanoppervlak in verhouding tot celinhoud.	Thalassemie, hemoglobinopathie, leverziekten, postsplenectomie of hyposplenisme, LCAT deficiëntie, artefact
Sferocyten	Kogelcellen	Kogelronde, kleiner lijkende erythrocyten (vrijwel) zonder centraal bleek gedeelte en sterk gekleurd, meestal microplaan	Verandering van celmembraan-eiwitten; b.v. spectrine, ankyrine. Partiele fagocytose van gesensibiliseerde erythrocyten	Hereditaire sferocytose, immuun-hemolytische anemie, soms na transfusie van oud bloed
Sikkelcellen	Drepanocyten	Sikkelvormige erythrocyten met onregelmatige scherpe uitsteeksels	Deformatie van de cellen door polymerisatie van HbS bij lage pO ₂	Sikkelcelanemie
Stomatocyten		Erythrocyten met een mond- of spleetvormig centraal bleek gedeelte	(Erfelijke) insufficiëntie van de natriumpomp in de celmembraan, veranderingen in celmembraan o.i.v. verstoorde lipidestofwisseling	Hereditaire stomatocytose, levercirrhose, alcoholmisbruik, hydroxyurea, artefact
Traandruppelcellen	Teardrop cellen, dacrocyten	Druppel- of peervormige erythrocyten	Plaatselijk verminderde vervormbaarheid van de erythrocyt door insluitels, irreversibele vervorming tijdens verlengde mitopassage	Myelofibrose en andere myeloproliferatieve ziekten, cytostatica-behandeling, beenmerginfiltratie, megaloblastaire anemie, hemolytische anemie, thalassemie

NORMALE LEUKOCYTENMORFOLOGIE

Naam	Cel	Kern	Cytoplasma
Myeloblast	Diameter 13 – 20 um	Ronde of licht ovale vorm. Zeer fijn chromatinepatroon: netvormig. Eén of meerdere bleke nucleoli.	Smalle bleekblauwe scherp begrensde rand. Rond de kern een heldere zône. Enkele paarsrode korrels kunnen aanwezig zijn.
Promyelocyt	Diameter 18 – 23 um	Ronde of ovale vorm, soms met een zeer geringe indeuking. Excentrische ligging. Fijn chromatinepatroon: netwerk met lichte klontering, speciaal in de nabijheid van nucleoli. Eén tot drie nucleoli, die gedeeltelijk verscholen liggen onder geklonterd chromatine.	Matig smalle rand, blauw van kleur met vaak een korrelvrije opheldering, gelegen tegen de kern ter plaatse van een indeuking. Weinig tot veel grove korrels, die blauw of rood gekleurd zijn of scharkeringen daartussen. Ook op de kern kunnen korrels liggen.
Myelocyt	Diameter 12 -19 um	Ronde of ovale vorm, soms met een lichte indeuking. Ligt vaak excentrisch. Matig grof chromatinepatroon: netwerk met duidelijke klontering. Nucleoli meestal niet zichtbaar.	Matige hoeveelheid. Blauw van kleur met plaatselijk rose tinten bij minder rijpe stadia en roze van kleur met plaatselijk blauwe tinten bij rijpere stadia. Weinig grove korrels. Fijne korrels, paarsrood van kleur, weinig in aantal bij minder rijpe stadia en veel in aantal bij rijpere stadia. Soms paranucleaire korrelvrije opheldering.
Metamyelocyt	Diameter 9 – 15 um	Niervormig. Bolronde kant ligt meestal aan de rand van de cel. Grof chromatine patroon: talrijke dicht op elkaar gelegen donkere klontjes. Geen nucleoli zichtbaar.	Ruime hoeveelheid. Roze van kleur, bij minder rijpe stadia plaatselijk blauwe tinten. Talrijke fijne korrels, paarsrood van kleur. Weinig grove korrels.
Staafkernige neutrofiële granulocyt	Diameter 9 – 14 um	Staafvormig, veelal gebogen en vrijwel altijd met één of meer lichte insnoeringen. Het smalste gedeelte (filament) van de kern is breder dan 1/3 deel van het breedste staafvormige gedeelte. Zeer grof chromatinepatroon: talrijke dicht op elkaar gelegen donkere klontjes. Geen nucleoli zichtbaar.	Ruime hoeveelheid en roze van kleur. Talrijke fijne korrels, paarsrood van kleur. Weinig grove korrels.
Segmentkernige neutrofiële granulocyt	Diameter 9 – 14 um	Op één tot vier plaatsen ingesnoerd, waardoor twee tot vijf segmenten gevormd worden. De insnoering (filament) die twee segmenten scheidt is smaller dan 1/3 gedeelte van de breedte van die segmenten. Zeer grof chromatinepatroon: talrijke dicht op elkaar gelegen donkere klontjes. Geen nucleoli zichtbaar.	Ruime hoeveelheid en roze van kleur. Talrijke fijne korrels, paarsrood van kleur. Weinig grove korrels.
Eosinofiele granulocyt	Diameter 12 – 17 um	Overwegend tweelobbig (in de vorm van een zogenaamde brilkern) of drielobbig.	Grijsblauw van kleur bij alle rijpingsstadia, vaak slecht waarneembaar door de korreling. Eosinofiele korrels altijd vanaf het myelocyt stadium aanwezig en soms al vanaf het stadium van de promyelocyt. Deze korrels

			zijn groot, bolrond en oranje van kleur. Zij vullen het gehele cytoplasma op en liggen ook over de kern heen. In het promyelocyten- en het vroege myelocytenstadium worden tussen de eosinofiele korrels enkele blauwe korrels aangetroffen.
Basofiele granulocyt	Diameter 9 – 14 um	Vaak slecht waarneembaar door de korreling. Bij de rijpe basofiele granulocyt veelvuldig gesegmenteerd, vaak in een vorm van een klaverblad.	Vaak slecht waarneembaar door de korreling. Basofiele korrels vanaf het myelocytenstadium aanwezig. Deze korrels zijn groot, donkerviolet en minder in aantal dan de korrels van een eosinofiel. Zij liggen ook over de kern heen. Bij het kleuren worden min of meer als regel de meeste korrels uitgewassen waarna een vacuole overblijft.
Lymfoblast	Diameter 12-18 um, soms ook kleiner, soms handmirror vorm	Rond, licht ovaal of onregelmatig van vorm, matig fijn chromatinepatroon (netvormig). Eén tot twee nucleoli, die duidelijk zichtbaar zijn.	Smalle blauwe rand, die soms naar de kern toe lichter van kleur wordt.
Lymfocyt	Diameter 6-12 um	Rond of ovaal, soms gekliefd, vaak nauwelijks zichtbare, blauwe rand, die niet zelden de kern slechts voor een deel omringt.	Weinig, bleekblauw, meestal aan één kant van de kern gelegen.
Lymfocyt met azurofiele korreling (Large Granular Lymphocyte, LGL)	Diameter 10-16 um	Ronde tot ovale vorm, kan wat ingedeukt zijn. Centrale of excentrische ligging in de cel. Grof chromatinepatroon: donker gekleurde brokken die onduidelijk van elkaar gescheiden zijn. Meestal geen zichtbare nucleoli.	Meestal ruim, bleekblauw, met wisselend aantal rode (azurofiele) korrels.
Plasmacel	Diameter 9-20 um	Ronde of ovale vorm, soms meerdere kernen. Duidelijk excentrische ligging in de cel. Zeer grove chromatinestructuur: enkele verdichtingen, meestal randstandig. Geen nucleoli zichtbaar.	Matig tot ruime hoeveelheid. Blauw, soms met rode tinten. Vaak een opheldering tegen de kern aan. Soms duidelijke vacuolen.
Monoblast	Diameter > 20 um	Rond tot ovaal, losmazig chromatine, één tot drie grote blazige nucleoli.	Ruime hoeveelheid, vaak met pseudopodiën, helder blauw zonder korrels.
Promonocyt	Diameter ± 20 um	Meervoudig gewonden (cerebriform), losmazig chromatine, meerdere nucleoli (minder groot dan van de monoblast), rond of niervormig.	Ruime hoeveelheid, grijsblauw, grove oranje-rode korrels.
Monocyt	Diameter 14-22 um	Niervormig of gelobd van vorm, zelden rond. Soms zijn delen van de kern over elkaar heen gevouwen. Ligt meestal excentrisch in de cel. Matig fijne chromatinestructuur: losmazig netwerk met tendens tot klontering. Meestal geen, soms één nucleolus.	Ruime hoeveelheid, grijsblauw van kleur, onregelmatig begrensd. Wisselende hoeveelheid zeer fijne rode korrels, die met een geringe dichtheid over het cytoplasma verdeeld zijn. De aanwezigheid van vacuolen is niet ongewoon.

AFWIJKNINGEN IN GRANULOCYTENMORFOLOGIE

Naam	Beschrijving	Verklaring	Vooral voorkomend bij:
Anomalie van Alder-Reilly	Cytoplasma van alle leukocyten, echter m.n. neutrofiële granulocyten, bevat grove azurofiële korrels (zeldzaam)	Autosomaal recessieve stapelingsziekte met afwijkingen in het polysaccharidenmetabolisme	Mucopolysaccharidosen, Alder-Reilly anomalie (Alder's anomalie, autosomaal recessie), soms ook bij gezonden
Anomalie van Chediak-Higashi	Cytoplasma van granulocyten en lymfocyten bevat grote, soms misvormde azurofiële korrels (zeldzaam)	Mutaties in het CHS1 gen leiden tot verstoorde beweeglijkheid, vorm en functie van lysosomen	Autosomaal recessief, gepaard gaande met ernstige infecties. NB : Pseudo-Chediak-Higashi korreling in granulocyten bij AML en chronische myeloproliferatieve ziekten/MDS
Anomalie van May-Hegglin	Cytoplasma van granulocyten, eosinofielen, en soms monocyten bevat zwak basofiele insluitsels. Ze lijken op lichaampjes van Döhle, doch zijn groter met een scherpere begrenzing (zeldzaam)	Aggregaten van myosine heavy chain IIA vanwege mutatie in het MYH9-gen	Dominant erfelijk, ook gepaard gaande met reuzentrombo's, soms ontkorreld, en trombopenie
Anomalie van Pelger-Huet (heterozygote vorm)	Kern bestaande uit 2 lobben (brilvorm), zeer grof chromatinepatroon (zeldzaam)	Deficientie van lamine B-receptor	Erfelijk
Anomalie Pelger-Huet (homozygote vorm)	Min of meer ronde kern met zeer grof chromatinepatroon (zeldzaam)	Deficientie van lamine B-receptor	Erfelijk
Auerse staven	Roodpurperen staafvormige insluitsels in het cytoplasma van myeloblast en promyelocyt, bij uitzondering in de rijpere stadia of cellen uit de monocytair reeks. Soms meerdere, ook in groepjes aanwezig (takkenbossen).	Aggregatie van lysosomale eiwitten (m.n. myeloperoxidase en zure fosfatase) na versmelting cytoplasmatische granulae.	AML, MDS
Hypersegmentatie	Er is sprake van hypersegmentatie wanneer meer dan 5 % van de neutrofiële granulocyten een kern met 5 of meer lobben heeft (5).	Toegenomen kernsegmentatie door vertraagde DNA-synthese	Vitamine B ₁₂ -tekort, foliumzuurtekort, methotrexaat therapie, dysplasie, langdurige lachgasanesthesie
Hypogranulatie	Verminderd voorkomen van de normale korreling.	Dysgranulopoïese	Dysplasie, MDS
Lichaampjes van Döhle	Lichtblauw-grijze insluitsels in het cytoplasma, vaak aan de rand.	Ophoping van ribosomaal materiaal en endoplasmatisch reticulum	Infecties, toxische toestanden, AML, verbrandingen, zwangerschap, GSF therapie, Alport syndroom
Macropolycyt	Neutrofiële granulocyt die twee keer zo groot is als normaal met een vergrote, meestal hypergesegmenteerde, kern. (zeldzaam)	Hyperploïde cel door achterwege blijven celdeling	MDS, myeloproliferatieve ziekten, GSF-therapie, megaloblastaire anemie
Neutrofielen aggregaten	Samenklontering van neutrofiële granulocyten	EDTA -geïnduceerde adhesie van granulocyten d.m.v. immuunglobulinen	Niet ziekte gerelateerd.

Pseudo Pelger vormen	Lijkt op Pelger-Huet, chromatinestructuur minder grof, minder brilvormen, 3-lobbige kernen zijn aanwezig. Hyposegmentatie	Dysgranulopoïese	Ernstige infectie, dysplasie, MDS, AML
Reusvormen	Sterk vergroot cel- en kernvolume	Dysgranulopoïese	MDS, Vitamine B12 deficiëntie, G-CSF therapie, erfelijk
Rijpingsdissociatie	Verschil in uitrijpingsstadium tussen celkern en cytoplasma	Dysgranulopoïese	Vit B12 deficiëntie, foliumzuurgebrek, dysplasie, MDS
Toxische korreling	Donkere, roodbruine korreling	Toename en/of activatie van lysosomen	Infecties, zwangerschap, G-CSF therapie, artefact
Vacuolen	Kleurloze, blaasvormige uitsparingen	Ophoping van gefagocyteerd materiaal	Infecties, G-CSF therapie, artefact

AFWIJKINGEN IN LYMFOCYTENMORFOLOGIE

Naam	Beschrijving	Verklaring	Vooral voorkomend bij:
Afwijkende lymfocyt (suspect reactief) (5)	<p>Polymorfe lymfocytenpopulatie met minimaal 3 van de onderstaande kenmerken:</p> <ul style="list-style-type: none">- losmazige, grillige kernstructuur- nucleoli in de kern- excentrische kernligging- brede, soms schuimige, basofiele cytoplasmazoom met perinucleaire hof en/of vacuolen- groter dan normale lymfocyt- vaak tussen erythrocyten ingedrukt <p>Bij kinderen tot circa 8 jaar kunnen de lymfo's de volgende afwijking vertonen:</p> <ul style="list-style-type: none">- vage nucleolus- inkepingen of onregelmatige omtrek van de kern- iets grotere kern en iets fijnere kernstructuur dan van de kleine lymfocyten. Ook grovere kernstructuur komt voor	Transformatie onder invloed van contact met lichaamsvreemde moleculen/structuren (bacterien, virussen, medicijnen, toxines) of stress situaties	Reactie op infecties (zowel viraal als niet-viraal), reactie op medicijngebruik en vergiftigingen (overgevoeligheid, toxiciteit), reactie op een veelheid van andere aandoeningen.
Afwijkende lymfocyt (suspect maligne) (5)	<p>Merendeel of subpopulatie lymfocyten zijn monotoon afwijkend met een of meerdere van de onderstaande kenmerken:</p> <ul style="list-style-type: none">- middelgroot tot groot- kern met grumelée patroon- ingedeukte kern- gekliefde kern- vouwen over de kern- nucleolus- naaktkernig- harig cytoplasma- plasmacytoïde kenmerken- veel korrels in cytoplasma	Abnormale uitrijping	Lymfoproliferatieve aandoeningen (leukemie, lymfoom)
Kapot gestreken lymfocyten	Kapot gestreken cellen	Verhoogde fragiliteit van de lymfocyt bij uitstrijken	Chronische lymfatische leukemie, soms bij andere hematologische maligniteiten

AFWIJKINGEN IN TROMBOCYTENMORFOLOGIE

Naam	Beschrijving	Verklaring	Vooral voorkomend bij:
Hypogranulatie	Verlies van korrels	Pathologische uitrijping, artefact	Myeloproliferatieve ziekten, leukemie, MDS gray-platelet syndroom, hartchirurgie,
Macrotrombocyten	Trombocyten groter dan een normocytair erythrocyt (> 7 µm)	Pathologische uitrijping of sterk toegenomen trombopoïese	MDS, Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP), myeloproliferatieve ziekten (myelofibrose), postsplenectomie, Bernard-Soulier syndroom, May-Hegglin, mediterranean giant platelet syndrome, benigne erfelijke aandoening
Megakaryocytenresten	Grote roze vormelementen (5-10 x normocytair erythrocyt) zonder duidelijke cytoplasmairand, soms met een licht gelobde structuur.	Pathologische uitrijping	Myeloproliferatieve ziekten (myelofibrose), MDS, infecties, prematuren
Satellitisme	Trombocyten rond granulocyten of monocyten	EDTA -geïnduceerde adhesie van trombocyten aan granulocyten d.m.v. immuunglobulinen	Meestal niet gerelateerd aan ziekte en kan pseudotrombopenie geven, een enkele keer geassocieerd met ziekte van Behcet's of trombose
Trombocytenaggregaten	Samenklontering van trombocyten	EDTA-geïnduceerde aggregatie t.g.v. koude antistoffen gericht tegen trombocytenantigenen	Meestal niet gerelateerd aan ziekte en kan pseudotrombopenie geven

Kwantificering

Altijd aanwezigheid vermelden van:

- Auerse staafjes
- Blasten en blastaire cellen (indien < 1 %)
- Malaria parasieten
- Macro trombocyten > 1% van de trombocyten
- Sikkelcellen > 1%
- Megakaryocytenresten
- Macrocytose of microcytose indien er sprake is van anisocytose. Gebruik van deze begrippen dient steeds in relatie met het MCV en de RDW bekeken te worden.
- Alle afwijkingen met de toevoeging "zeldzaam"

Altijd absolute aantal/L of percentage vermelden van:

- blasten $\geq 1\%$ (% van leukocyten)
- lymfocyten met azurofiele korreling (LGL) (% van 100 beoordeelde lymfocyten) indien:
 - > 20% van het totaal aantal lymfocyten en/of
 - > $2.0 \times 10^9/L$ absoluut
- afwijkende, monotone "lymfocyten (suspect maligne)" (% van 100 beoordeelde lymfocyten)
- kapotgestreken cellen indien > 10% van het totaal aantal leukocyten (rapportage als % van 100 leukocyten)
- erythroblasten (% per 100 leukocyten))

Indien niet anders vermeldt, geldt voor:

- Schietschijfcellen, fragmentocyten, traandruppelcellen en insluitsels in rode cellen :

0,5 – 2 % : +
2 – 5 % : ++
> 5 % :+++

NB De percentages worden berekend over minimaal 1000 beoordeelde erythrocyten.

- Afwijkingen in celsoorten, overige celvormen, erythrocyten betrokken bij agglutinatie en geldrolvorming:

5 – 20% : + (Bij kinderen jonger dan 3 mnd: "lymfocyten (suspect reactief)": 10-20 %: +)
20 – 50% : ++
> 50% : +++

NB De percentages worden respectievelijk berekend over het beoordeelde aantal granulocyten (min. 100), lymfocyten (min. 100), trombocyten (min. 100) en erythrocyten (min. 1000).

Bronvermelding:

1. Effect of EDTA-anticoagulated whole blood storage for blood cell morphology examination. JL Vives-Corróns, R Simón, C Briggs et al ICSH document 2011
2. WHO classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid tumours. 4th Edition, IARC 2008.
3. Rümke, C.L. The statistically expected variability in differential leukocyte counting. In: Koepke, J.A. (ed): Differential Leukocyte Counting. College of American Pathologists, Skokie, IL, 1978, p. 39.
4. Blood cells, a practical guide. B Bain Blackwell Publishing 2010
5. A European consensus report on blood cell identification: terminology utilized and morphological diagnosis concordance among 28 experts from 17 countries within the European LeukemiaNet network WP10, on behalf of the ELN Morphology Faculty. G Zini, B Bain, P Bettelheim et al. Br J Haematol 2010; 151; 359-364.
6. Specimen collection, storage, and transmission to the laboratory for hematological tests. Tatsumi N, Miwa, S, Lewis SM; International Society of Haematology and the International Council for Standardization in Haematology . Int J Hematol.2002 Apr;75(3):261-8.

Index

Naam	pagina
Acanthocyten	
Afwijkende lymfocyt	
Agglutinatie	
Anomalie van Alder- Reilly	
Anomalie van Chediak-Higashi	
Anomalie van May-Hegglin	
Anomalie van Pelger-Huet	
Auerse staven	
Basofiele granulocyt	
Basofiele punktering	
Beoordeling preparaat	
Bite cellen	
Blister cellen	
Bloeduitstrijkpreparaat	
Doornappelcellen	
Dracocyten	
Drepanocyten	
Eccentricyten	
Echinocyten	
Elliptocyten	
Eosinofiele granulocyt	
Erytroblasten	
Fragmentocyten	
Geldrolvorming	
Grote gekorrelde lymfocyt	
Grumelee patroon	
Hemoglobine C kristallen	
Howell-Jolly lichaampje	
Hypersegmentatie	
Hypochromasie	
Hypogranulatie in granulocyten	
Hypogranulatie in trombocyten	
Kogelcellen	
Large granular lymphocytes	
Lichaampjes van Döhle	
Lymfoblast	
Lymfocyt	
Macrocytose	
Macroplanie	
Macropolycyt	
Macrotrombocyten	
Malaria parasieten	
May-Grünwald Giemsa	
Megakaryocytenresten	
Megalocyten	
Metamyelocyt	
Microcytose	
Microplanie	
Monoblast	
Monocyt	
Myeloblast	
Myelocyt	
Neutrofielen aggregaten	
Normoblast	
Ovalocyten	
Papperheimer lichaampjes	
Plasmacel	
Poikilocytose	
Polychromasie	
Promocyt	
Promyelocyt	
Pseudo Pelger	
Reusvormen	
Rijpingsdissociatie	
Ringen van Cabot	
Rouleauxvorming	
Rümke	
Satellitisme	
Schietstijfcellen	
Schizocyten	

Segmentkernige neutrofiele granulocyt
Sferocyten
Sikkelcellen
Staafkernige neutrofiele granulocyt
Stomatocyten
Target cellen
Teardrop cellen
Toxische korreling
Traandruppelcellen
Trombocytenaggregaten
Vacuolen