

Klinische hematologie

CAMPUS HANDBOEK

MARC BOOGAERTS
GREGOR VERHOEF

Klinische hematologie



LANNOO
CAMPUS

Derde volledig herziene druk: januari 2015
Tweede druk: augustus 2011
Eerste druk: augustus 2010

D/2015/45/108 – ISBN 978 94 014 2161 4 – NUR 871

Vormgeving cover: Studio Lannoo / Keppie & Keppie
Vormgeving binnenwerk: Jurgen Leemans

© Marc Boogaerts & Uitgeverij Lannoo nv, Tielt, 2014.

Uitgeverij LannooCampus maakt deel uit van Lannoo Uitgeverij,
de boeken- en multimediativisie van Uitgeverij Lannoo nv.

Alle rechten voorbehouden.

Niets van deze uitgave mag verveelvoudigd worden en/of
openbaar gemaakt, door middel van druk, fotokopie,
microfilm, of op welke andere wijze dan ook, zonder
voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Uitgeverij LannooCampus
Erasmie Ruelensvest 179 bus 101
3001 Leuven
België

www.lannoocampus.be

INHOUDSTAFEL

HOOFDSTUK 1	HEMATOLOGISCHE DIAGNOSTIEK	11
1.1	Automatische celtelling van bloed	13
1.1.1	Algemeen	13
1.1.2	Principes	14
1.1.3	Voorbeeld	16
1.2	Cytologisch onderzoek van bloed en beenmerg	17
1.2.1	Cytologisch onderzoek van bloed	17
1.2.2	Cytologisch onderzoek van beenmerg	21
1.2.3	Algemeen besluit cytologie	27
1.3	Immunofenotypering van bloed- en beenmergcellen	28
1.3.1	Achtergrond en principe	28
1.3.2	Indicaties voor hematologische immunofenotypering	30
1.3.3	Voorbeeld: acute myeloïde leukemie (AML) met translocatie (8;21)	30
1.4	Hematologische biochemie	31
1.4.1	Algemeen	31
1.4.2	Diagnostiek van hemoglobinopathieën	31
1.4.3	Diagnostiek van afwijkingen van de rodebloedcelmembraan	35
1.4.4	Diagnostiek van afwijkingen van de rodebloedcelenzymen	36
1.5	Cytogenetische en moleculaire onderzoeken bij kwaadaardige hematopoëtische aandoeningen	36
1.5.1	Cytogenetisch onderzoek	37
1.5.2	FISH	39
1.5.3	PCR	40
1.5.4	Nieuwe technologieën	42
1.6	Diagnostische hematopathologie	43
1.6.1	Biopsiename van de lymfeklier	43
1.6.2	De interpretatie van een lymfeklierbiopsie	44
1.6.3	De interpretatie van een botboorbiopsie	46
1.6.4	Aanvullende moleculaire technieken	47
	Addendum: lijst van de lymfoomentiteiten opgenomen in de WHO-classificatie	49
HOOFDSTUK 2	ANEMIE	51
2.1	Overzicht van de anemieën	53
2.2	Erfelijke anemieën	56

2.2.1	De thalassemieën	56
2.2.2	Sikkelcelanemie	59
2.2.3	Andere hemoglobinoopathieën	62
2.2.4	Aangeboren membraanafwijkingen van de rode bloedcel	62
2.2.5	Aangeboren enzymafwijkingen van de rode bloedcel	65
2.2.6	Congenitale dyserythropoëtische anemie (CDA)	65
2.2.7	Diamond-Blackfan-anemie	66
2.2.8	De erythropoëtische porfyrieën	66
2.3	Verworven anemieën	66
2.3.1	Ferriprive of ijzergebrekanemie	66
2.3.2	Megaloblastische anemie	69
2.3.3	Andere nutritionele anemieën	74
2.3.4	Anemie bij chronische aandoeningen of secundaire anemie	74
2.3.5	Verworven hemolytische anemieën	75

HOOFDSTUK 3 LEUKOPENIE, LEUKOCYTAIRE DISFUNCTIES EN LEUKOCYTOSE

87

3.1	Overzicht	89
3.2	Neutropenie, granulopenie en agranulocytose	93
3.2.1	Niet-medicatiegeïnduceerde neutropenieën	94
3.2.2	Medicatiegeïnduceerde neutropenieën	96
3.3	Lymfopenie	97
3.4	Monocytopenie	98
3.5	Leukocytaire disfunctie	98
3.6	Leukocytose	100
3.6.1	Neutrofiele leukocytose	100
3.6.2	Eosinofiele leukocytose	100
3.6.3	Basofiele leukocytose	101
3.7	Monocytose	101
3.8	Lymfocytose	101

HOOFDSTUK 4 TROMBOCYTOPENIE EN -PATHIE

103

4.1	Trombocytopenie	105
4.1.1	Deficiënte plaatjesproductie	105
4.1.2	Overmatige bloedplaatjesafbraak	106
4.1.3	Sekwestratie en dilutie van bloedplaatjes	109

4.2	Trombocytopathie	110
4.2.1	Hereditaire trombocytopathieën	110
4.2.2	Verworven trombocytopathieën	110

HOOFDSTUK 5 BLOEDSTOLLING 111

5.1	Fysiologie van de bloedstolling	113
5.2	Laboratoriumanalyse bij hemostaseaandoeningen	114
5.3	Aangeboren bloedingsziekten	118
5.3.1	De ziekte van von Willebrand	118
5.3.2	Hemofilie	119
5.3.3	Overige stollingsfactordeficiënties	122
5.4	Verworven stollingsstoornissen	122
5.4.1	Vitamine K-tekort	122
5.4.2	Leverlijden	123
5.4.3	Antistofgemedeerde bloedingsneiging	123
5.4.4	Diffuse intravasale stolling	124
5.5	Onderzoek bij verhoogde bloedingsneiging	125

HOOFDSTUK 6 AANDOENINGEN VAN DE HEMATOPOËTISCHE STAMCEL 127

6.1	Beenmergaplasie	130
6.1.1	Aplastische anemie	130
6.1.2	Aplastische crisis	134
6.1.3	<i>Pure red cell</i> aplasia (PRCA)	134
6.2	Myelodysplasie	135
6.2.1	Primaire myelodysplasie	135
6.2.2	Secundaire myelodysplasie	139
6.3	Myeloproliferatieve neoplasieën	140
6.3.1	Polycytemia vera (PV)	141
6.3.2	Essentiële trombocytose (ET) – primaire trombocytemie	143
6.3.3	Primaire myelofibrose	145
6.3.4	Chronische myeloïde leukemie	146
6.3.5	Systemische mastocytose	150

HOOFDSTUK 7	ACUTE LEUKEMIE	151
7.1	Leukemogenese	154
7.2	Indeling der leukemieën	154
7.3	Prognostische factoren	155
7.3.1	Acute lymfatische leukemie (ALL)	155
7.3.2	Acute myeloïde leukemie (AML)	156
7.4	Behandeling	158
7.4.1	Conventionele chemotherapie	158
7.4.2	Supportieve therapie	160
7.5	Behandeling van acute leukemie op oudere leeftijd	162
7.6	Acute leukemie bij kinderen en adolescenten	163
HOOFDSTUK 8	LYMFADENOPATHIE EN LYMFOMEN	165
8.1	Adenopathieën: differentiële diagnose	167
8.1.1	Anamnese	168
8.1.2	Lichamelijk onderzoek	169
8.1.3	Laboratorium	169
8.1.4	Beeldvormende technieken (echografie, CT-, PET-scan, NMR)	170
8.1.5	Biopsie	171
8.2	Hodgkinlymfoom	171
8.2.1	Etiologie en pathogenese	171
8.2.2	Histopathologie	172
8.2.3	Symptomen	173
8.2.4	Diagnose en staging	173
8.2.5	Prognostische factoren	175
8.2.6	Behandeling	175
8.3	Non-hodgkinlymfomen	177
8.3.1	Histopathologie	177
8.3.2	Immunologische en cytogenetische klassering	178
8.3.3	Symptomen	179
8.3.4	Diagnose en staging	180
8.3.5	Behandeling	181
8.3.6	Mantelcellymfoom (MCL)	185
8.3.7	Marginalezonelymfoom (MZL)	185
8.4	Chronische lymfatische leukemie (CLL)	186
8.4.1	<i>Hairy cell</i> -leukemie (HCL)	190

HOOFDSTUK 9	MONOKLONALE GAMMOPATHIEËN	193
9.1	Multipel myeloom – ziekte van Kahler	195
9.1.1	Eerstelijns therapie	199
9.1.2	Stamceltransplantatie	199
9.1.3	Radiotherapie	199
9.1.4	Behandeling van recidieven	200
9.1.5	Supportieve therapie	200
9.2	Primaire amyloïdose – immunoglobulinegeredeerd amyloïde	202
9.3	Ziekte van Waldenström – Macroglobulinemie	202
9.4	Monoklonale gammopathie van onbekende betekenis (<i>monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS</i>) – benigne monoklonale gammopathie	203
HOOFDSTUK 10	KLINISCHE TRANSFUSIE	205
10.1	Het gebruik van bloed en bloedderivaten	207
10.1.1	Rodebloedceltransfusies	207
10.1.2	Bloedplaatjestransfusies	213
10.1.3	Granulocytentransfusies	214
10.1.4	Plasma en plasmaderivaten	215
10.1.5	Kunstablood	218
10.2	Transfusiereacties	219
10.2.1	Immunologische reacties	219
10.2.2	Niet-immunologische reacties	224
10.3	Aferese	225
10.3.1	Definitie en techniek	225
10.3.2	Indicaties	226
10.4	Hemovigilantie en (verpleegkundige) aandachtspunten bij bloedtransfusie	228
10.4.1	Definitie	228
10.4.2	Traceerbaarheid van bloedcomponenten	228
10.4.3	Ziekenhuisbloedbank	229
10.4.4	Transfusiecomité in het ziekenhuis	229
10.4.5	Belangrijke (verpleegkundige) aandachtspunten bij bloedtransfusie	229
10.4.6	Bewaring van bloedcomponenten	229
10.4.7	Transport van bloedcomponenten	230
10.4.8	Toediening van bloedcomponenten	231

HOOFDSTUK 11 STAMCELTRANSPLANTATIE	233
11.1 Indicaties	236
11.2 Procedure	238
11.3 Verwikkelingen	241
11.4 Graft-versus-hostziekte (GVHD)	242
11.4.1 aGVHD	242
11.4.2 cGVHD	243
11.4.3 Overlap-GVHD	245
11.5 Herval van ziekte	245
11.6 Posttransplantlymfoproliferatieve ziekte	245
HOOFDSTUK 12 INTEGRALE VERPLEEGKUNDIGE ZORG VOOR DE HEMATOLOGISCHE PATIËNT	247
12.1 Verpleegkundige aspecten in de zorg voor de hematologische patiënt	249
12.2 Multidisciplinaire samenwerking	249
12.3 Diagnose, behandeling en symptomzorg	250
12.4 Zorg voor de kritieke infectievatbare patiënt	252
12.5 Zorg voor de veneuze toegangsweg	254
12.5.1 Indicaties voor het chirurgisch plaatsen van een katheter	254
12.5.2 Plaatsing	255
12.5.3 Katheterproblemen	256
12.6 Ethiek	260
12.7 Palliatieve zorg	261
AUTEURSLIJST	263

HOOFDSTUK 1

Hematologische diagnostiek

HOOFDSTUK 1
HEMATOLOGISCHE DIAGNOSTIEK

HOOFDSTUK 2
ANEMIE

HOOFDSTUK 3
**LEUKOPENIE, LEUKOCYTAIRE
DISFUNCTIES EN LEUKOCYTOSE**

HOOFDSTUK 4
TROMBOCYTOPENIE EN -PATHIE

HOOFDSTUK 5
BLOEDSTOLLING

HOOFDSTUK 6
**AANDOENINGEN VAN DE
HEMATOPOËTISCHE STAMCEL**

HOOFDSTUK 7
ACUTE LEUKEMIE

HOOFDSTUK 8
LYMFADENOPATHIE EN LYMFOMEN

HOOFDSTUK 9
MONOKLONALE GAMMOPATHIEËN

HOOFDSTUK 10
KLINISCHE TRANSFUSIE

HOOFDSTUK 11
STAMCELTRANSPLANTATIE

HOOFDSTUK 12
**INTEGRALE VERPLEEGKUNDIGE ZORG
VOOR DE HEMATOLOGISCHE PATIËNT**

- 1.1 Automatische celtelling van bloed
- 1.2 Cytologisch onderzoek van bloed en beenmerg
- 1.3 Immunofenotypering van bloed- en beenmergcellen
- 1.4 Hematologische biochemie
- 1.5 Cytogenetische en moleculaire onderzoeken bij kwaadaardige hematopoëtische aandoeningen
- 1.6 Diagnostische hematopathologie

1.1 AUTOMATISCHE CELTELLING VAN BLOED

1.1.1 Algemeen

Initieel werd voor de telling van bloedcellen in bloedstalen gebruikgemaakt van een microscoop en een telkamer. Die methode was echter tijdrovend, bevatte talrijke foutenbronnen en was bovendien onhygiënisch door de vele manipulaties. Met de komst van de automatische celtellers werd die manuele methode verlaten. Ook de van oudsher gebruikte manuele methemoglobinecyanidemethode voor de meting van hemoglobine werd in die toestellen geoptimaliseerd.



Afbeelding van een automatische celteller (Sysmex XE 5000).

Tegenwoordig is er een breed gamma aan geautomatiseerde celtelapparatuur op de markt waarbij, afhankelijk van het type, acht tot meer dan honderd parameters kunnen gegenereerd worden die gerelateerd zijn aan rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes. De belangrijkste zijn:

- het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes,
- de witte bloedceldifferentiatie,
- de concentratie hemoglobine,
- het volume aan rode bloedcellen in volbloed (hematocriet),
- het gemiddelde volume van de rode bloedcellen (MCV),
- de gemiddelde hoeveelheid hemoglobine per rode bloedcel (MCH),
- de gemiddelde concentratie hemoglobine per rode bloedcel (MCHC).

Die geautomatiseerde celtellingen leiden niet alleen tot een sneller resultaat (< 1 minuut/staal), het aantal getelde cellen is ook vele malen hoger dan bij een manuele methode, wat de precisie van die metingen ten goede komt. Daarenboven zijn de meeste apparaten uitgerust om het bloedstaal te identificeren aan de hand van een barcodelezer, vervolgens te mengen, automatisch te doorprikken en het juiste staalvolume op te zuigen (100 à 200 μ L). Staalverwisselingen en staalmanipulaties worden op die manier tot een minimum herleid.

1.1.2 Principes

Afhankelijk van de complexiteit van het toestel wordt het opgezogen staal verdeeld over twee of meer afzonderlijke meetkanalen voor analyse.

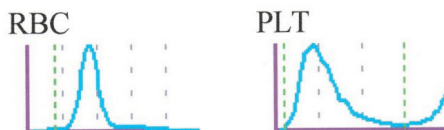
Alle parameters die door die toestellen gegenereerd worden, worden gemeten of berekend op basis van de meting van hemoglobine enerzijds en de telling van de bloedcellen en hun indeling volgens grootte anderzijds. Voor dat laatste paste een Amerikaanse wetenschapper, Wallace Coulter, als eerste het impedantieprincipe toe. In de moderne toestellen wordt dat principe meestal aangevuld met lichtverstrooiingstechnieken en eventuele fabrikantspecifieke technologieën. Elk van die principes vereist wel het gebruik van hydrodynamische focussing, waarbij twee concentrische vloeistofstromen met verschillende snelheid bewegen om ervoor te zorgen dat de bloedcellen één voor één de desbetreffende detector passeren.

I. HEMOGLOBINEMETING

Het meetkanaal voor hemoglobine maakt gebruik van colorimetrie als meetprincipe. Na lysis van de rode bloedcellen met vrijzetting van de hemoglobine, wordt in de meeste moderne toestellen zeer snel een stabiel methemoglobinederivaat gevormd. Dat derivaat kan fotometrisch gemeten worden bij een specifieke golflengte (540 nm). Ook mogelijke interferenties worden in de moderne analyzers tot een minimum beperkt.

II. IMPEDANTIE

Bloedcellen, gesuspendeerd in een elektrolytoplossing, veroorzaken een verschil in elektrische weerstand of impedantie wanneer ze passeren door een meetopening waarover een potentiaalverschil bestaat. Elke passage van een bloedcel door die opening wordt vertaald in een kortstondige stroompuls. Op die manier komt een telling tot stand. De grootte van de stroompuls staat daarboven rechtstreeks in verhouding tot de grootte van de getelde bloedcel. Die meting wordt weergegeven aan de hand van frequentiehistogrammen.



Afbeelding van een frequentiehistogram van de rode bloedcellen ("RBC") en de bloedplaatjes ("PLT"). Daarbij wordt de grootte uitgezet ten opzichte van het relatieve aantal.

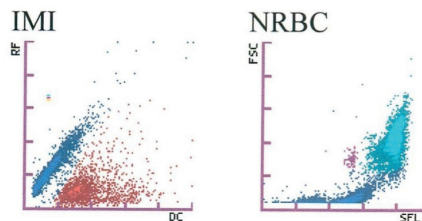
In theorie kunnen zowel de rode bloedcellen, de witte bloedcellen als de bloedplaatjes geteld worden via het impedantieprincipe. Ook een meting van de grootte van de cellen is mogelijk. Bij de meeste toestellen zullen de afgeleide parameters zoals MCV, MCH, MCHC en hematocriet eveneens voortkomen uit dat meetprincipe.

III. LICHTVERSTROOIING

Bloedcellen zullen bij passage door een laserstraal licht verstrooien. Ook op die basis kan een telling bekomen worden. Daarnaast levert die lichtverstrooiing bijkomende informatie op door te meten onder verschillende hoeken. Voorwaartse lichtverstrooiing is gerelateerd aan de grootte van de bloedcel, zijwaartse verstrooiing aan de granulariteit en interne structuur (kern) van de cel. Het principe van de lichtverstrooiing van bloedcellen ligt aan de basis van de differentiële telling van witte bloedcellen, maar vereist additionele analyseprincipes om tot een volledige differentiatie in vijf fracties (neutrofielen, eosinofielen, basofielen, monocyt, lymfocyt) te komen.

IV. ADDITIONELE MEETPRINCIPES

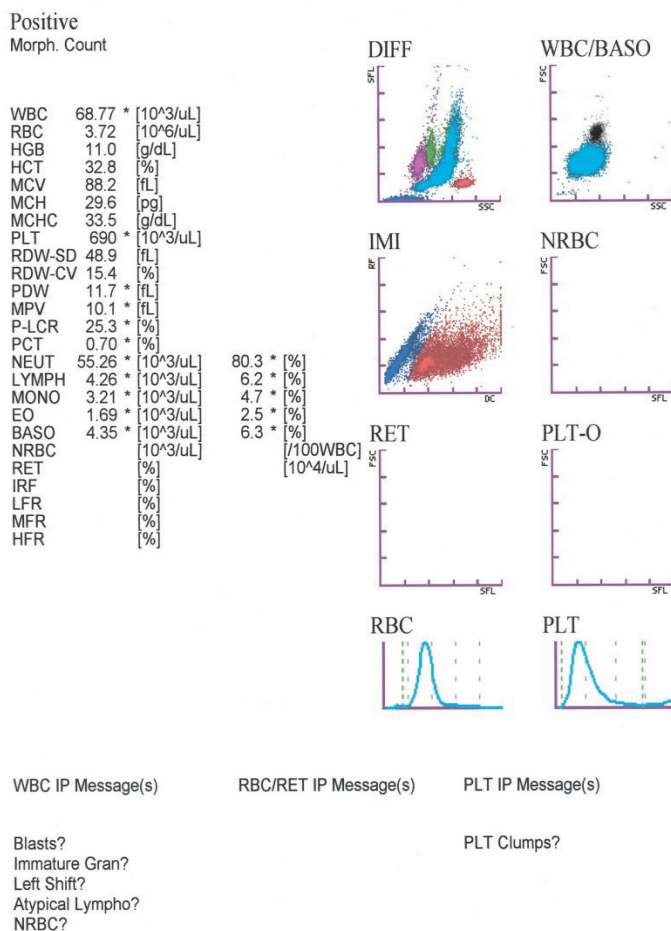
Bijkomende meetprincipes zijn noodzakelijk om tot een volledige differentiatie te komen. Welk principe wordt toegepast, is afhankelijk van de fabrikant. Enkele voorbeelden zijn de combinatie van lichtverstrooiing en conductiviteit (met toepassing van hoogfrequente elektromagnetische stroom), de combinatie van lichtverstrooiing met fluorescentie flowcytometrie (met polymethine als fluorochroom), de combinatie van lichtverstrooiing en peroxidaseactiviteit en de combinatie van lichtverstrooiing en ge(de)polariseerde lichtverstrooiing. Daarnaast beschikken de huidige modellen meestal over aparte kanalen en meetprincipes om immature witte bloedcellen, gekernde rode bloedcellen en reticulocyten op te sporen en te kwantificeren. Al die metingen worden meestal weergegeven in scattergrammen.



Afbeelding van scattergrammen voor de detectie en kwantificatie van immature witte bloedcellen ("IMI", rode wolk) en gekernde rode bloedcellen ("NRBC", fuchsia wolk). Respectievelijk wordt impedantie (DC) daarbij tegenover radiofrequente elektromagnetische stroom (RF) en zijwaarts verstrooide fluorescentie (SFL) tegenover voorwaartse lichtverstrooiing (FSC) uitgezet.

Tenslotte kunnen automatische celtellers niet alle significante abnormaliteiten herkennen die wel waarneembaar zijn bij een microscopisch onderzoek. Die toestellen zijn enerzijds ontworpen om accurate en precieze bloedceltellingen te genereren daar waar de normale bloedcelpopulaties aanwezig zijn. Anderzijds kunnen die instrumenten de gebruiker waarschuwen bij aanwezigheid van aberrante bloedcelpopulaties (voorbeelden: blasten, immature witte bloedcellen, atypische lymfocyten ...) of bij belangrijke kwantitatieve afwijkingen (voorbeelden: forse leukocytose, diepe leukopenie, basofilie, eosinofilie ...). In de beide gevallen is een microscopisch nazicht aangewezen. Het aangeven van dergelijke, afwijkende bloedstalen noemt men 'vlaggen'.

1.1.3 Voorbeeld



Afbeelding van een volledig rapport van een automatische celteller van een bloedstaal met leukemische cellen (acute myeloïde leukemie met translocatie (8,21)).

Een rapport van een automatische celteller van een staal van een patiënt met een acute myeloïde leukemie (AML) met translocatie (8,21) is hierboven terug te vinden. Naast de kwantitatieve meetgegevens worden ook de scattergrammen en frequentiehistogrammen weergegeven die leiden tot dit rapport. Linksonder krijgt dit staal een positieve 'vlag', als waarschuwing voor de gebruiker. Onderaan worden de mogelijke afwijkingen, gerangschikt per bloedcelsoort, weergegeven. Nazicht van het scattergram van de witte bloedceldifferentiatie ('DIFF') en het scattergram voor de detectie en kwantificatie van immature witte bloedcellen ('IMI') op dit rapport, leert dat er meerdere cellen aanwezig zijn van vermoedelijk immature en/of aberrante oorsprong. Dit staal dient men derhalve uit te strijken om het vervolgens microscopisch te beoordelen.

1.2 CYTOLOGISCH ONDERZOEK VAN BLOED EN BEENMERG

1.2.1 Cytologisch onderzoek van bloed

I. DOELSTELLING VAN HET CYTOLOGISCH ONDERZOEK

Cytologische (morfologische) analyse van perifeer bloed onder de lichtmicroscopie is een belangrijk diagnostisch hulpmiddel voor de clinicus. De huidige generatie bloedceltellers biedt een vrij complete analyse van het perifere bloed en veelal een vijf- tot zes-part-leukocytendifferentiatie. Gezien echter de technische tekortkomingen in het herkennen van aberrante cellen of afwijkende bloedcelmorfologie, is een bijkomend cytologisch onderzoek van het perifere bloed in sommige situaties noodzakelijk.

II. AANMAAK EN KLEURING VAN BLOEDUITSTRIJKJES

Bij bloedafname wordt bij voorkeur EDTA gebruikt als anticoagulans. Binnen de twee à vier uur na de staalafname dient het bloeduitstrijkje gemaakt te worden om artefacten in vitro te vermijden. Vervolgens wordt het uitstrijkje gefixeerd met methanol en gekleurd (May-Grünwald Giemsa-kleuring).



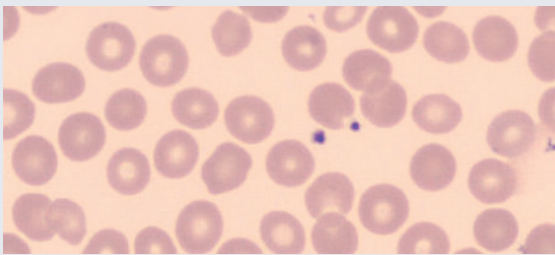
Afbeelding van een ongekleurd en gekleurd uitstrijkje.

III. CELLULAIRE ELEMENTEN VAN HET PERIFERE BLOED

Bloedcellen bestaan uit drie grote groepen:

- De rode bloedcellen (ook erythrocyten genoemd) zijn kleine, kernloze bloedcellen. Het belangrijkste eiwit in een erythrocyt is hemoglobine, verantwoordelijk voor het zuurstoftransport.
- De witte bloedcellen (leucocyten) worden in drie grote groepen ingedeeld: de granulocyten, lymfocyten en monocytten. De granulocyten zijn weer onder te verdelen in neutrofiële, eosinofiele en basofiele granulocyten. Al die cellen spelen een rol in het immuunsysteem.
- De bloedplaatjes (trombocyten) zijn eigenlijk geen cellen maar celfragmenten. Het zijn de kleinste ‘celdeeltjes’ in het bloed. Zoals de erythrocyten hebben ze geen celkern. Bloedplaatjes spelen een centrale rol in de bloedstolling.

Tabel 1.1: Illustraties normale bloedcellen

Rode bloedcellen en bloedplaatjes		
		Rode bloedcellen: biconcaaf, rond tot licht ovaal, rozig met centrale opheldering van ongeveer een derde van de totale diameter van de cel
		Bloedplaatjes: zeer kleine cytoplasmafragmentjes met rode/paarse korreling
Witte bloedcellen		
<i>Staafkernige neutrofielen</i>	<i>Segmentkernige neutrofielen</i>	<i>Eosinofielen</i>
staafvormige kern, grof geklonterd chromatinepatroon, ruime hoeveelheid cytoplasma, roze kleur, veel fijne neutrofiële en enkele azurofiële (paarsrode) korrels	twee- tot vijflobbige kern, grof geklonterd chromatinepatroon, ruime hoeveelheid cytoplasma, roze kleur, veel fijne neutrofiële en enkele azurofiële (paarsrode) korrels	twee- tot drielobbe kern, grijsblauw cytoplasma met talrijke grote eosinofiele (oranje) korrels
<i>Basofielen</i>	<i>Lymfocyten</i>	<i>Monocytten</i>
twee- tot drielobbe kern, vaak moeilijk zichtbaar door de talrijke grote korrels, metachromatische (donkerpaarse) korrels in het cytoplasma	rond-ovaal tot niervormige kern, grof chromatinepatroon, donkere compacte kernstructuur, weinig tot matig ruim, bleekblauw cytoplasma, soms enkele azurofiële (rode) korrels aanwezig	rond tot onregelmatige kern met lobben, licht geclumpt chromatinepatroon, meestal ruime hoeveelheid, grijsblauw cytoplasma met vaak fijne azurofiële (rode) korrels/vacuolen