



12. Praktikum

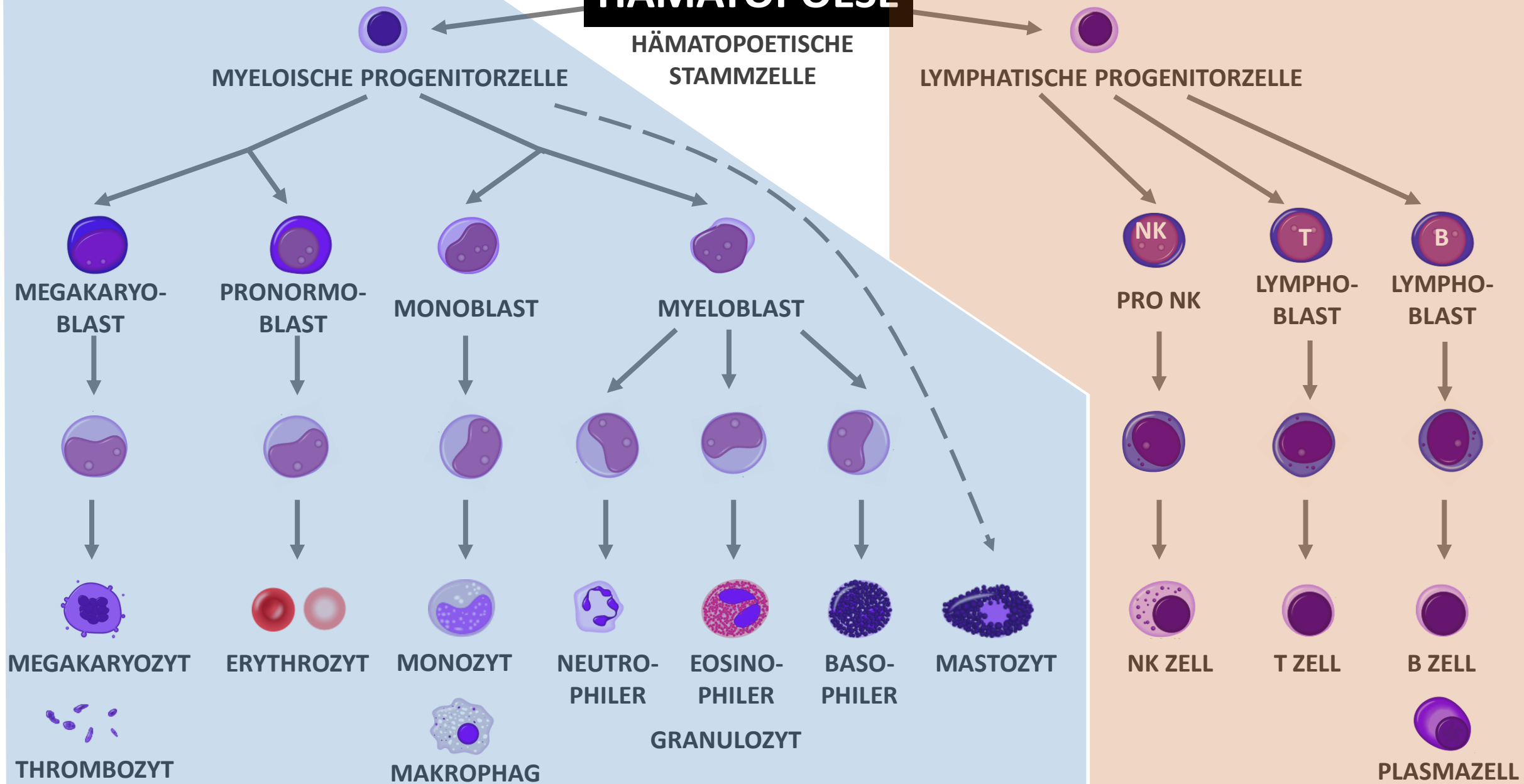
Hämatopathologie

II. Institut für Pathologie
Semmelweis Universität

MYELOISCHE

NORMALE HÄMATOPOESE

LYMPHATISCHE



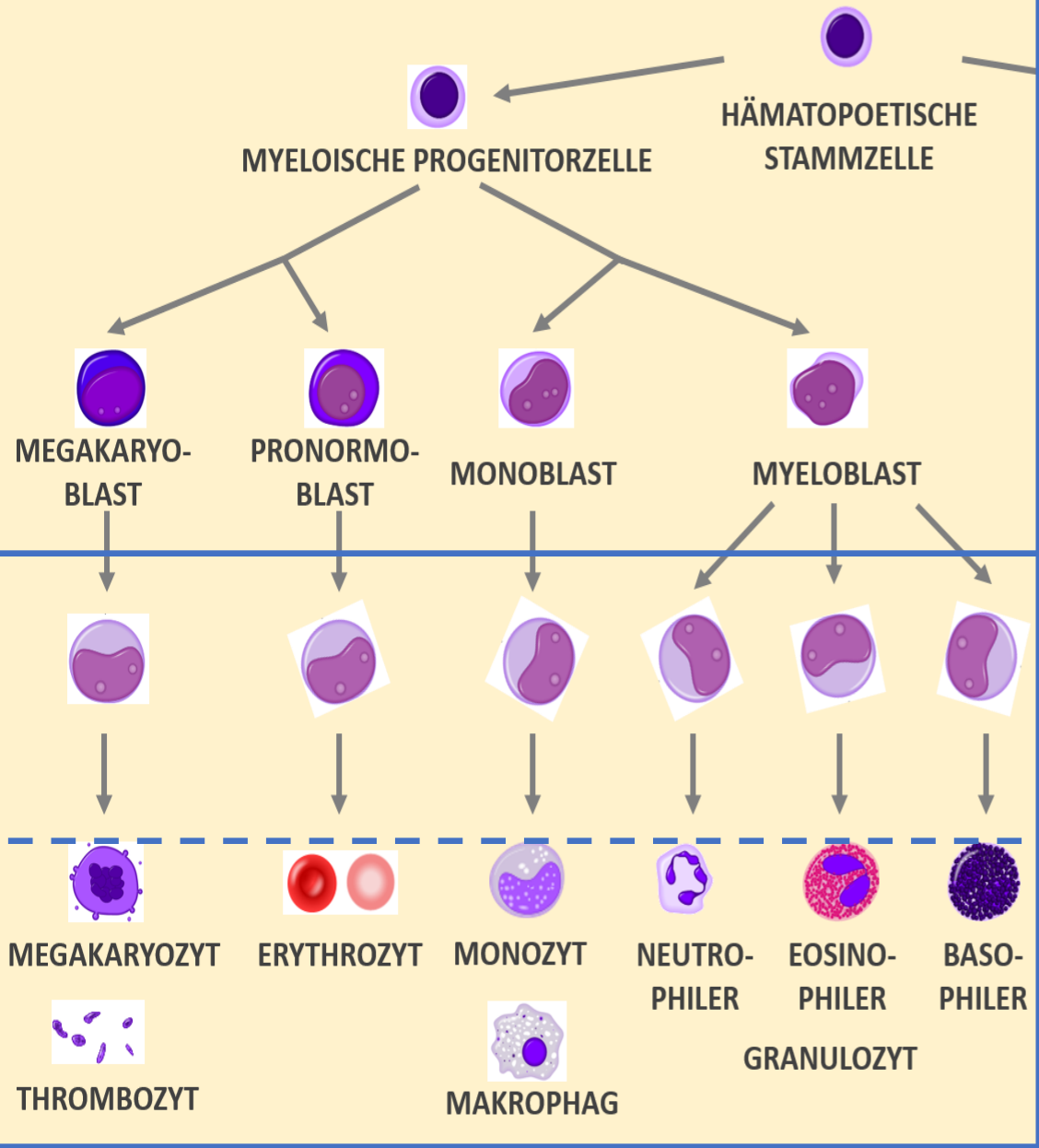
AKUTE

unreife Blastzellen

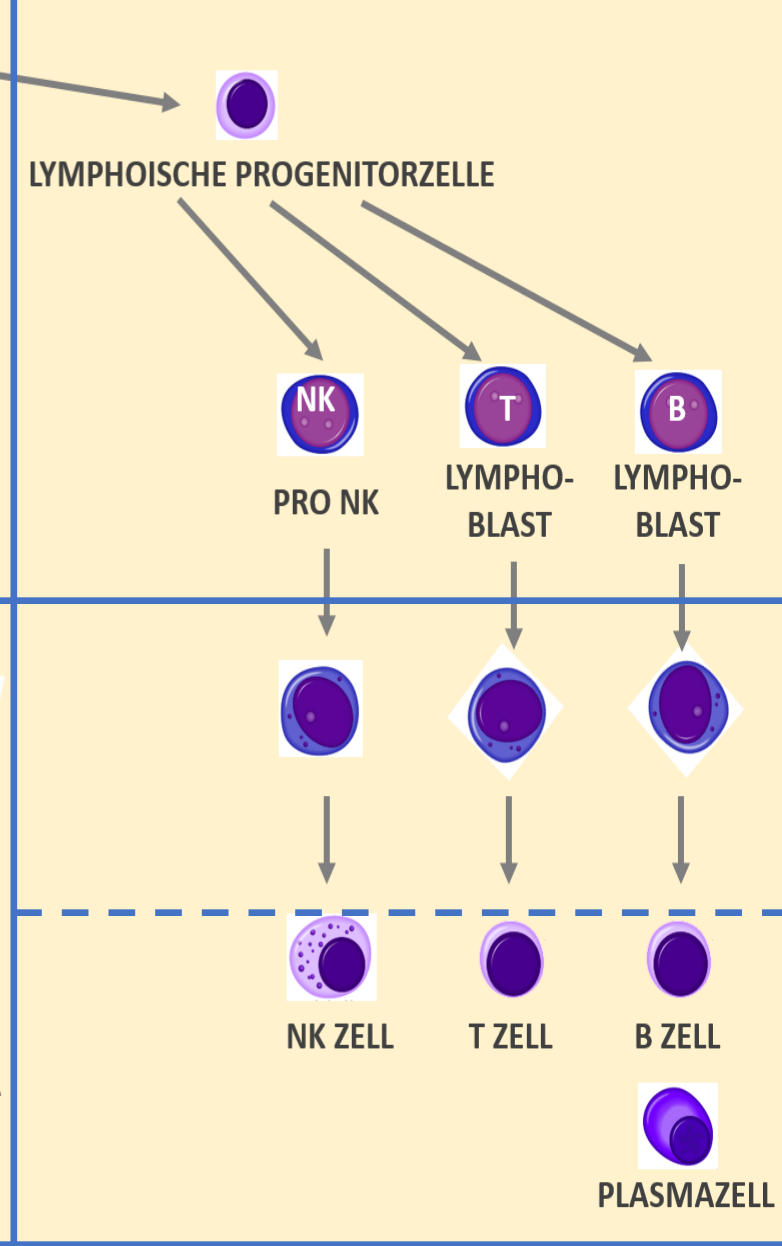
KRONISCHE

reifere Zellformen

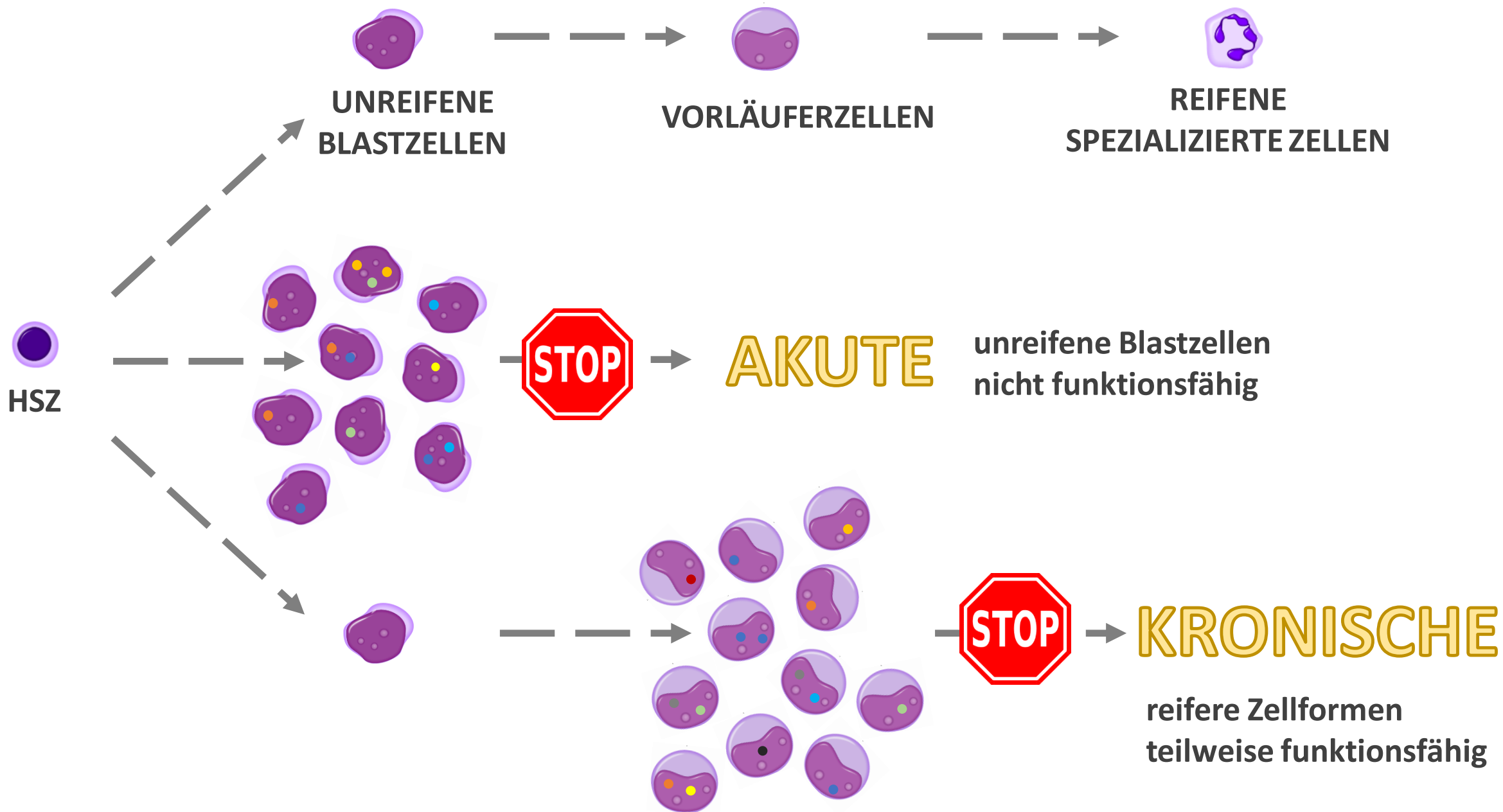
*Prinzip der
Aufteilung von
Knochenmark-
tumoren*



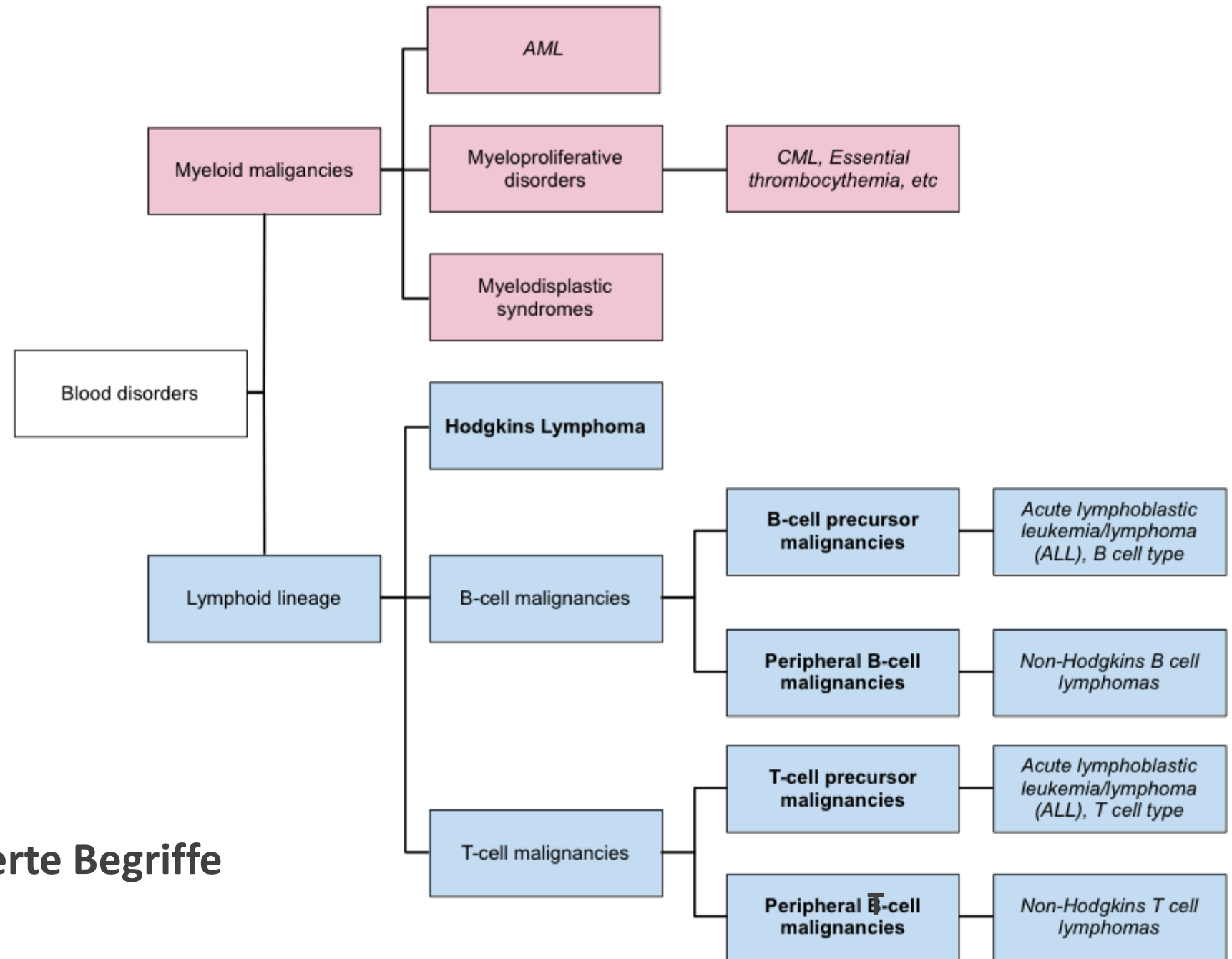
MYELOISCHE



LYMPHATISCHE



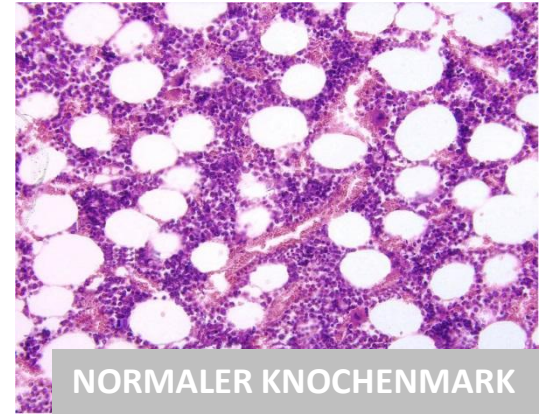
Unterteilung der bösartigen hämatopoetischen Krankheiten (nach WHO)



Lymphom – Leukämie
nicht scharf separierte Begriffe

Leukämie → aus Knochenmark stammend

unreifene **Blastzellen (akute)** oder
reifere **Vorläufzellen (kronische)**



- * den Knochenmark besiedeln und anderen Blutzellen den Platz wegnehmen
- * erscheinen später im Blut (vgl. Leukämie), lymphatischen Organe, usw.

Knochenmark

- Blast < 5% → normal
- Blast > 20% → akute Leukämie

Symptome:

schnell auftretend



vgl: AKUTE Leukämien

bei Kindern können die Symptome in Wochen / 1-2 Tagen erscheinen

langsam auftretend



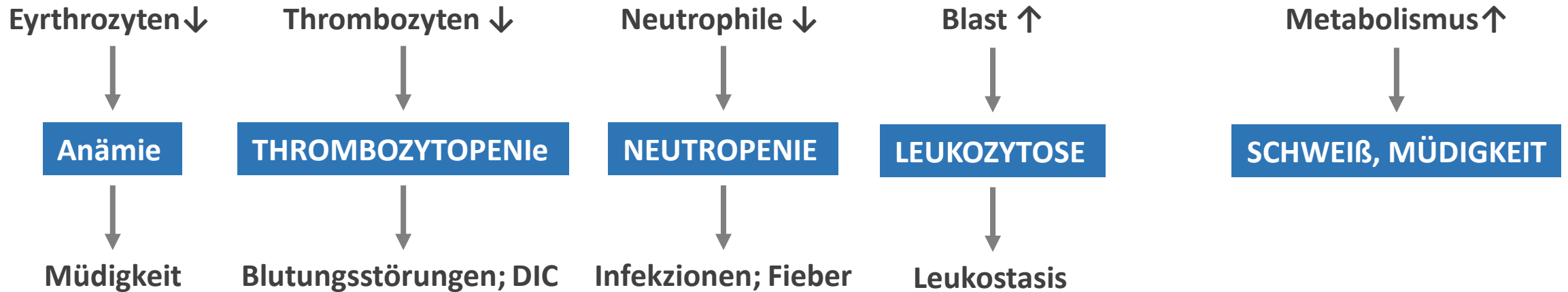
vgl: KRONISCHE Leukämien



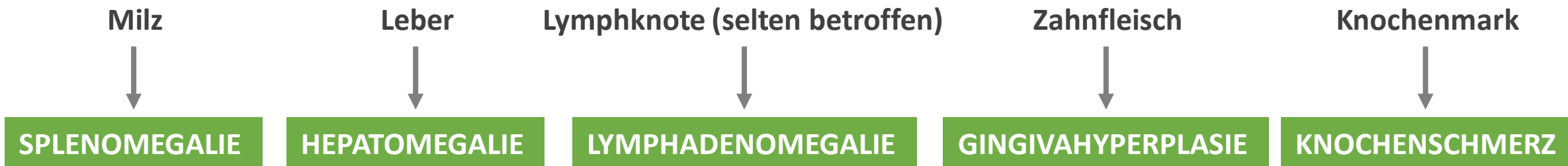
Leukämie

ALLGEMEINE SYMPTOME:

KNOCHENMARKVERSAGEN : Die Tumorzellen verdrängen die normale Hämatopoese



ORGANINFILTRATION : Die Tumorzellen sammeln sich in andere Organe



Akute Leukämie – Unterteilung

LYMPHATISCHE



TdT :DNS-Polimerase

Lymphoblast

Lymphozyt

Myeloblast

Nukleäre Färbung

N.B.: nicht 100% Abtrennung

TdT kann von anderen Blastzellen exprimiert werden, aber eher lymphatische Differenziation

MPO kommt nicht in alle AML Formen vor

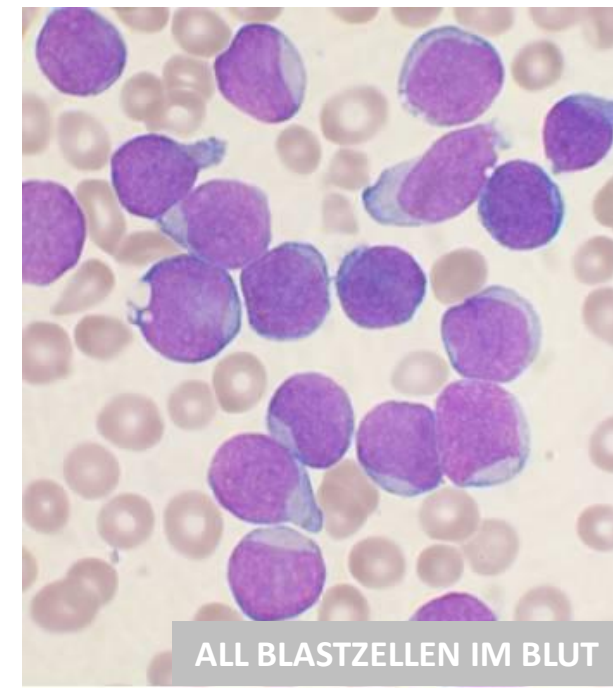
MYELOISCHE / MONOCYTÄR

MPO :Myeloperoxidase

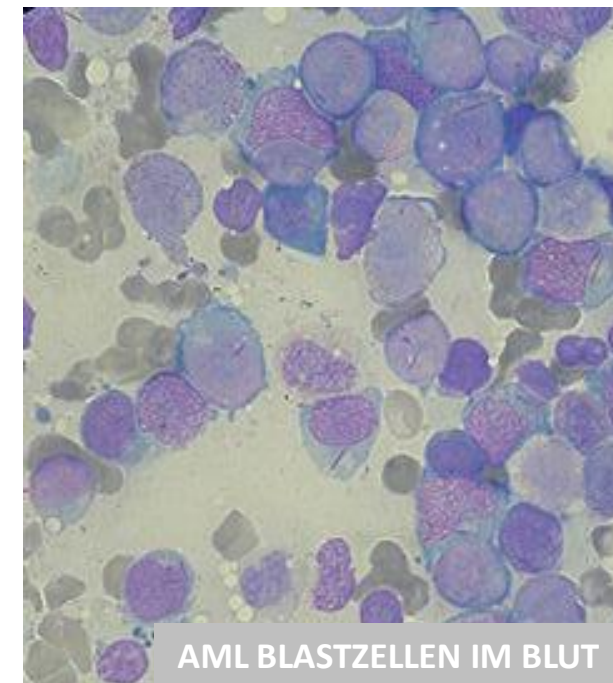
Auerstäbchen (HE) –
kristallisierte MPO

NSE :nicht spezifische Esterase

Zytoplasmatische Färbung



ALL BLASTZELLEN IM BLUT



AML BLASTZELLEN IM BLUT

Akute Lymphatische Leukämie

80% aller Kindheitsleukämien ist ALL

häufigste maligne Erkrankung des Kindesalters

Nützliche Informationen:

- akute Leukämien 30% ALL, 70% AML
- 75% aller ALL unter 6 Jahren
- 80% der Kindheitsleukämien ist ALL
- 85% aller ALL ist B-ALL, 15% ist T-ALL
- Heilungsrate: bei Kindern 80%
bei Erwachsenen 50%

B-ALL (85%) : Marker: Ig, CD10, CD19, CD20

Die heute verwendete WHO-Klassifikation ist auf genetischen Veränderungen basiert

z.B.: t(12;21) – ETV6-RUNX1; gute Prognose; meist im Kindesalter
 t(9;22) = Ph⁺ – BCR-ABL1; schlechte Prognose; meist bei Erwachsene

T-ALL (15%) : Marker: CD3, CD4, CD8

T-Lymphoblastische Leukämie/Lymphom

Teenagers; Thymus/mediastinale Masse

Akute myeloische Leukämie

Medianalter: 68 Jahre

WHO Klassifikation (nicht einbüffeln)

- **AML with recurrent genetic abnormalities**
 - AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
 - AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16); CBEB-MYH11
 - Acute promyelocytic leukemia (APL) with t(15;17); PML-RARA
 - AML with t(9;11); MLLT3-MLL
 - AML with t(6;9); DEK-NUP214
 - AML with inv(3) or t(3;3); RPN1-EVI1
 - AML (megakaryoblastic) with t(1;22); RBM15-MKL1
 - Provisional entity: AML with mutated NPM1
 - Provisional entity: AML with mutated CEBPA
- **AML with myelodysplasia-related change**
- **Therapy-related myeloid neoplasms**
- **AML NOS (not otherwise specified):**
 - FAB Klassifikation gehört hierhin
- **Myeloid sarcoma**
- **Myeloid proliferations related to Down syndrome**
- **Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm**

Nützliche Informationen:

- akute Leukämien 30% ALL, 70% AML
- AML häufig: 50 – 70 Jahre
- Zytomorphologische Klassifikation wurde auch durch zytogenetische Klassifikation (WHO vs FAB) ersetzt
- Die Prognose kann aufgrund von genetischen Aberrationen vorhergesagt werden:
 - günstig – intermediär – ungünstige Alterationen
- Schlechte Prognose:
 - ältere Altersgruppe
 - FLT3 Mutation (Tyrosinkinase); del chr 5/7 mit MDS oder Therapie assoziiert (chemo/radio)

FAB Klassifikation (nicht einbüffeln) (vgl. 2-3. Folie)

| FAB | Name | bei Erwachsene (%) |
|-------|-------------------------------------------------|--------------------|
| M0 | Undifferenzierte akute myeloische Leukämie | 5% |
| M1 | Akute myeloblastos Leukämie ohne Ausreifung | 15% |
| M2 | Akute myeloblastos Leukämie mit Ausreifung | 25% |
| M3 | Akute Promyelozytenleukämie | 10% |
| M4 | Akute myelomonozytäre Leukämie | 20% |
| M4eos | Akute myelomonozytäre Leukämie mit Eosinophilie | 5% |
| M5 | Akute Monoblasten-/Monozytenleukämie | 10% |
| M6 | Akute Erythroleukämie | 5% |
| M7 | Akute Megakaryoblastenleukämie | 5% |

Akut myeloische Leukämie

Akute Promyelozytenleukämie (APL)

Tumorzellen voll mit Auerstäbchen!

Ihre Behandlung ist die Erfolgsgeschichte der Leukämien

Bis in die 1970er Jahre war die Prognose eine der schlechtesten

→ schnelle Progression, tödliche Blutungen (DIC)

1977 – **t(15;17)** Entdeckung → PML-RARA Fusionsprotein → Differenzierungs-Blockade

Th.: **ATRA** + Chemo – führt zur Ausreifung der Promyelozyten → 95% komplette Remission!

Akute Monoblasten-/Monozytenleukämie

Akkumulation von Monoblastzellen

Gingivahyperplasie!

Akut megakaryoblastos leukaemia

mit **Down-Syndrom** assoziiert unter 5 Jahren



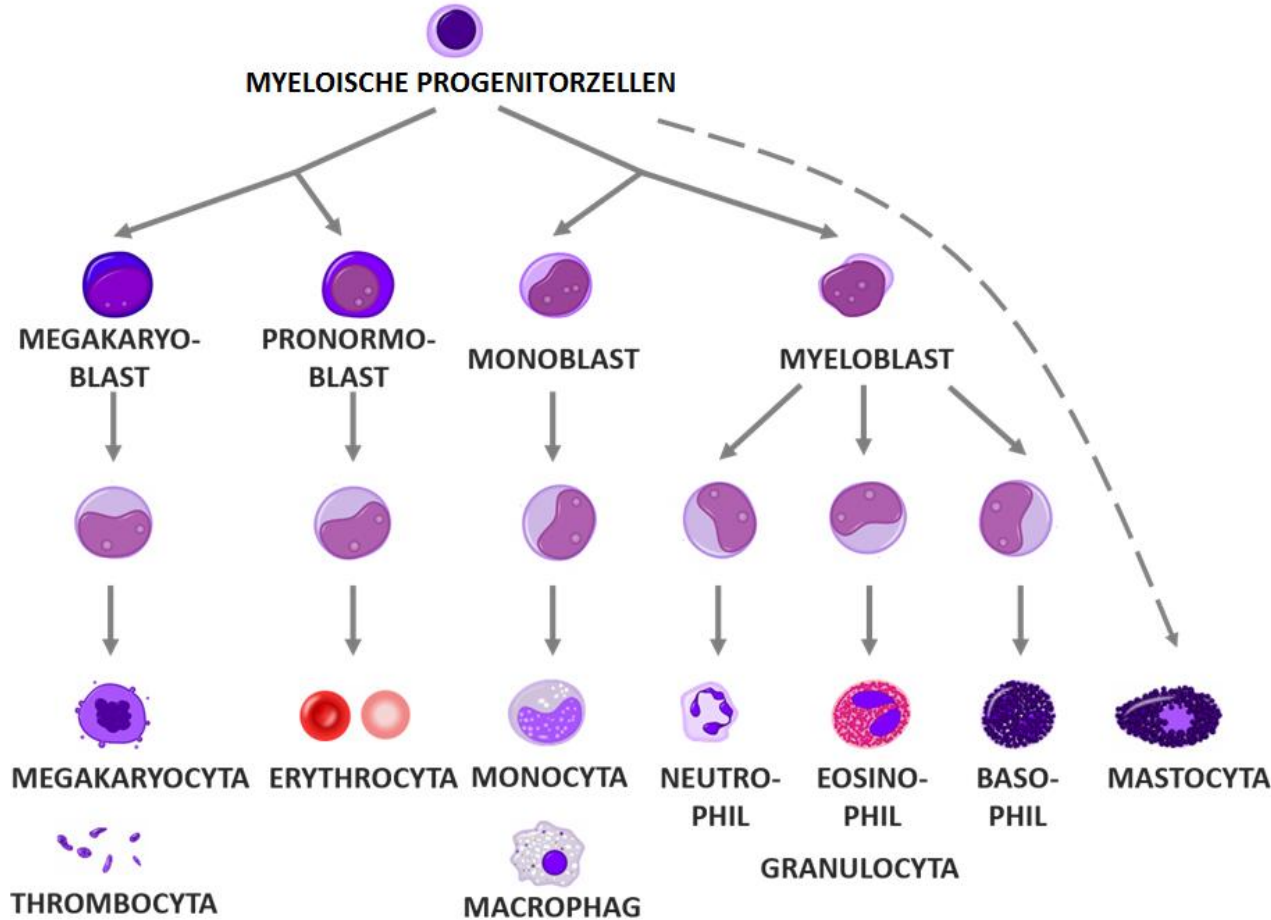
RARA = retinoid receptor α

ATRA = all-trans retinoic acid

PML = promyelocytic leukaemia gene

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:AMLCASE-66.jpg>

Kronische myeloproliferative Erkrankungen



**Kronische Megakaryozytenleukämie
= idiopathische Myelofibrose (MF)**

Essentielle Thrombozythämie (ET)

Polycythaemia vera (PV)

Chronische Neutrophilenleukämie

Chronische Eosinophilenleukämie

Chronische Basophilenleukämie

CML

Myelodysplasie

ineffektive Hämopoese; Panzytopenie

Kronische Myeloische Leukämie (CML)

CML:

- 20% aller Leukämien in Erwachsenenalter
- Medianalter: 66 Jahre

Medianalter: 66 Jahre

Es tritt bei jungen Leuten seltener auf, gewöhnlich in einer aggressiveren Form

Eine der wenigen Neoplasien, die auf einen einzigen genetischen Untergrund zurückzuführen sind
t(9;22) = Philadelphia Chromosome → BCR-ABL Fusionsgene → **BCR-ABL Fusionsprotein**
vorhanden in **>90%** aller CML

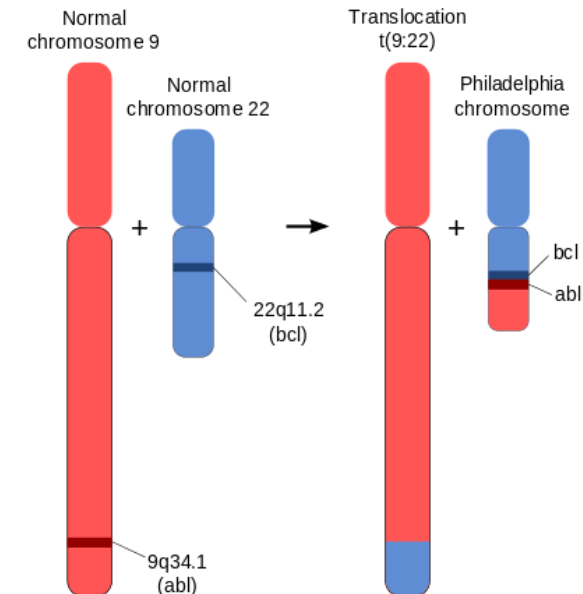
- erhöhte Tyrosinkinase Aktivität
- genauer Pathomechanismus ist noch unklar

Drei Phase:

1. Kronisch stabile Phase (grob reife Formen teilen sich; 90% asymptomatisch)
2. Akzelerationsphase (weitere zytogenetische Veränderungen treten auf)
3. Blastenkrise (unreifene Blastzellen)

Therapie (signifikante Prognose Verbesserung)

1. Imatinib / Gleevec© (TKI)
2. Allogene Stammzelltransplantation



Kronische lymphatische Leukämie (CLL)

CLL

- Häufigste Leukämie in Erwachsenen
- Medianalter 72 Jahre

Medianalter: 72 Jahre

klonales Wachstum von fast **reifen B-Zellen**

Kein oder „schlecht“ Ig-Produktion



Hypogammaglobulinämie



Autoimmunhämolytische Anämie
Immunthrombocytopenie

Wenn Multiplex-Lymphknotenbeteiligung vorliegt ohne Leukozytose:

CLL = SLL (small lymphocytic lymphoma)

+ kann sich in diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom transformieren (Richter-Transformation)

In Blutaussstrich zerstörte Lymphozyten = smudge cells = **Gumprecht'schen Kernschatten**

Marker: CD19+, CD20+, **CD5+**, **CD23+**, CD38+, Zap70+, γ oder δ Ig-Ketten; CD10-, cyclinD-

Pathogenese: 13q14 del. \rightarrow miR-15, miR-16 del. \rightarrow **BCL2 Overexpression** \rightarrow anti-apoptotisch

Therapie

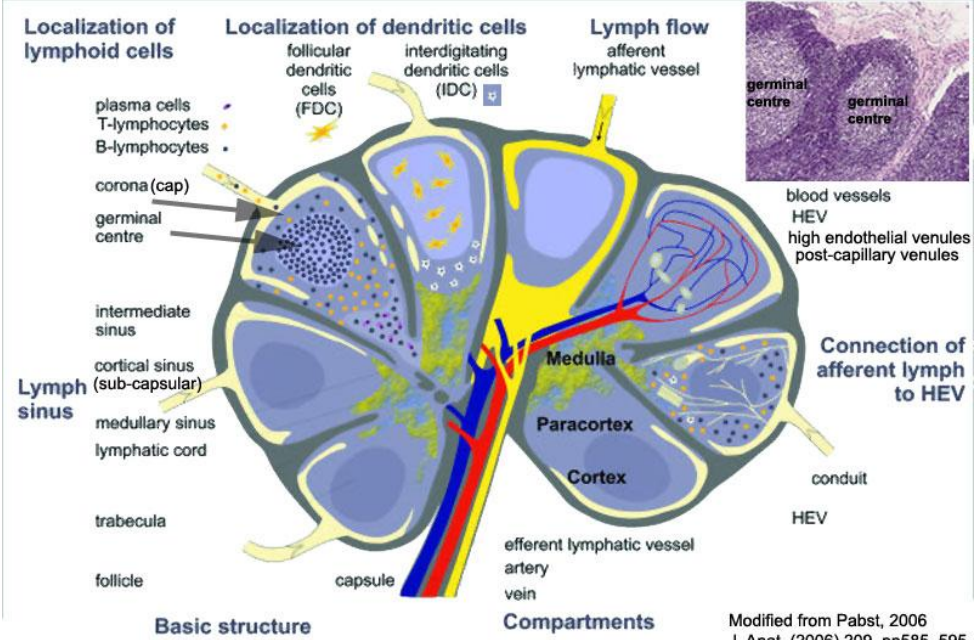
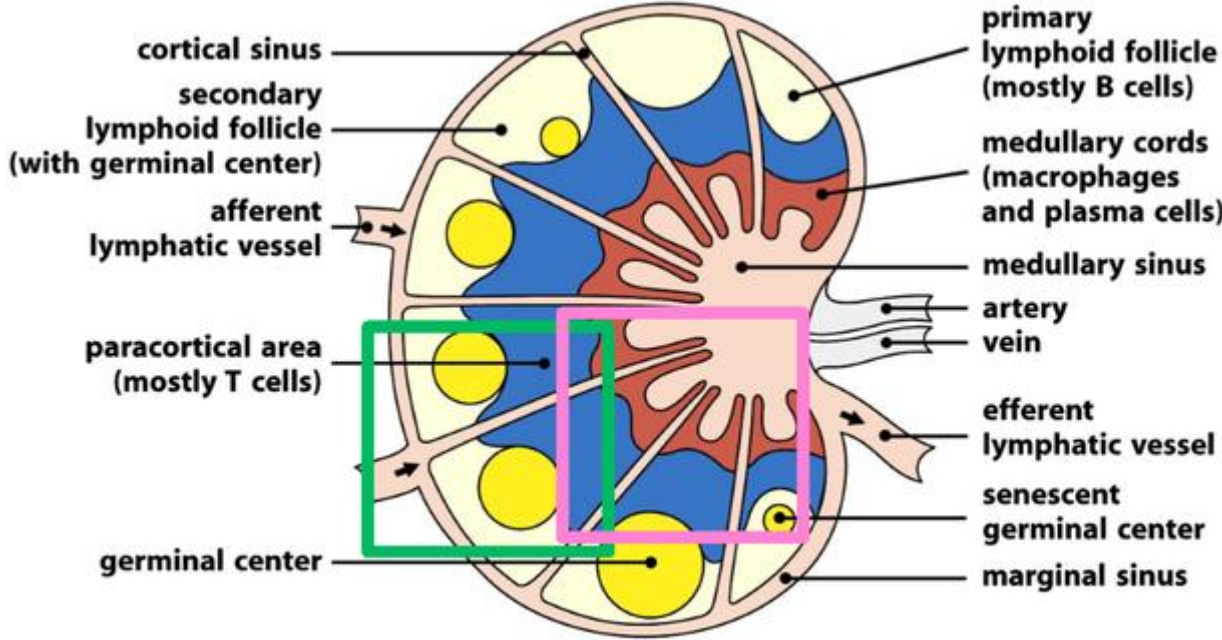
1. Nicht kurable (Knochenmarktransplantation hat eine hohe Sterblichkeitsrate bei älteren Patienten)

2. Bei indolenter Verlauf: „**watch and wait**“

ein frühzeitiger Therapiebeginn weder mit einem längeren Überleben noch mit einem günstigeren Krankheitsverlauf einhergeht

3. Ziel: Symptom- und Beschwerdenlosigkeit; z.B. biologische Therapien - rituximab (anti-CD20)

Anatomie des normalen Lymphknotens



Reaktive Lymphadenopathie

Gutartige, reversible, sekundäre Lymphknotenschwellung - Hyperplasie

Unterschiedliche Mustern von der immunologischen Begleitreaktionen (potentielle Hinweise auf die verursachende Grunderkrankung):

1. Follikuläre Hyperplasie

B-Zell Reaktion

Follikeln verschiedener Formen und Größen

Vergrößerte und vermehrte Sekundärfollikel (Keimzentrum, Follikelmantel)

Im Keimzentrum: kleine und große B-Lymphocyten → Zentrocyten, Zentroblasten

Häufige Mitose

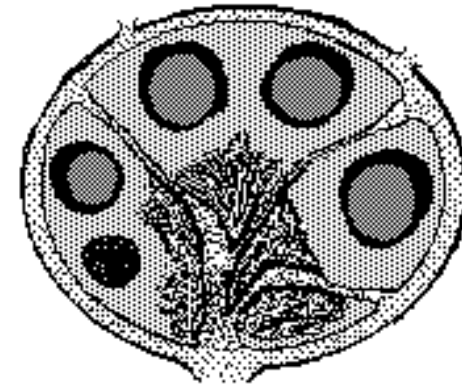
Zelltrümmel enthaltende (tingible body) Makrophagen

Kein dominante Zelltyp

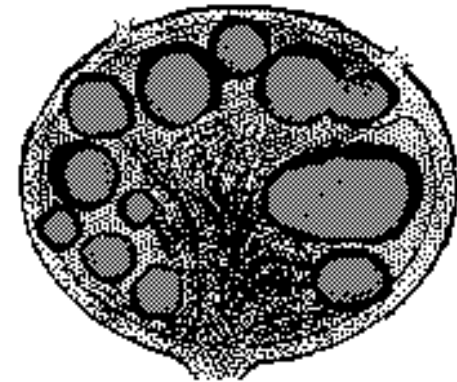
Subcapsuläre Sinus erhalten

2. Sinushistiozytose

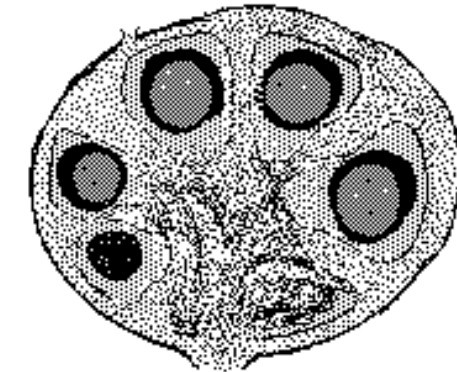
Dilatation der Lymphknoten-Sinus, Vermehrung von Makrophagen/Histiozyten



Normal Lymph Node



Reactive Follicular Hyperplasia



Reactive Node : Sinus Hyperplasia

Reaktiv lymphadenopathia

3. Diffuse Parakortikalhyperplasie

T-Zell-Aktivierung

Parakortikale und Interfollikuläre Zonen

Heterogene Zellpopulation, kein dominante Zelltyp

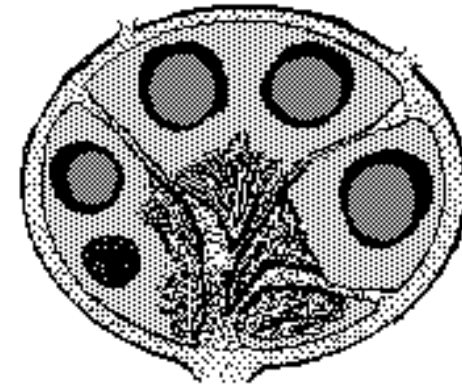
Proliferation von HEV Venulen

4. Mischform

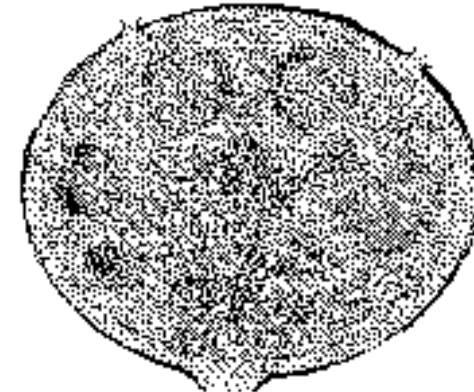
Akute Lymphadenitis

Neutrophile Granulozyten im Lymphknoten
mikrobiellen Erreger sind häufig nachweisbar
Zunächst: in den Sinus, später im Parenchym

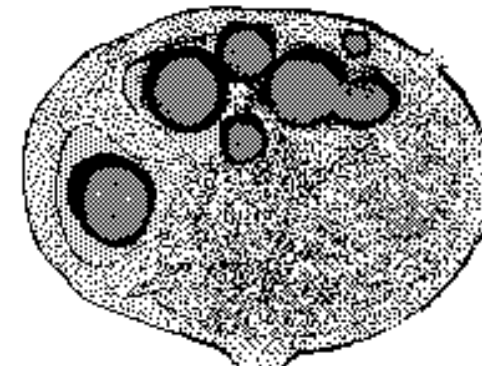
Schlimmstenfalls kann es zu Gewebseinschmelzungen und Abszessbildung kommen



Normal Lymph Node



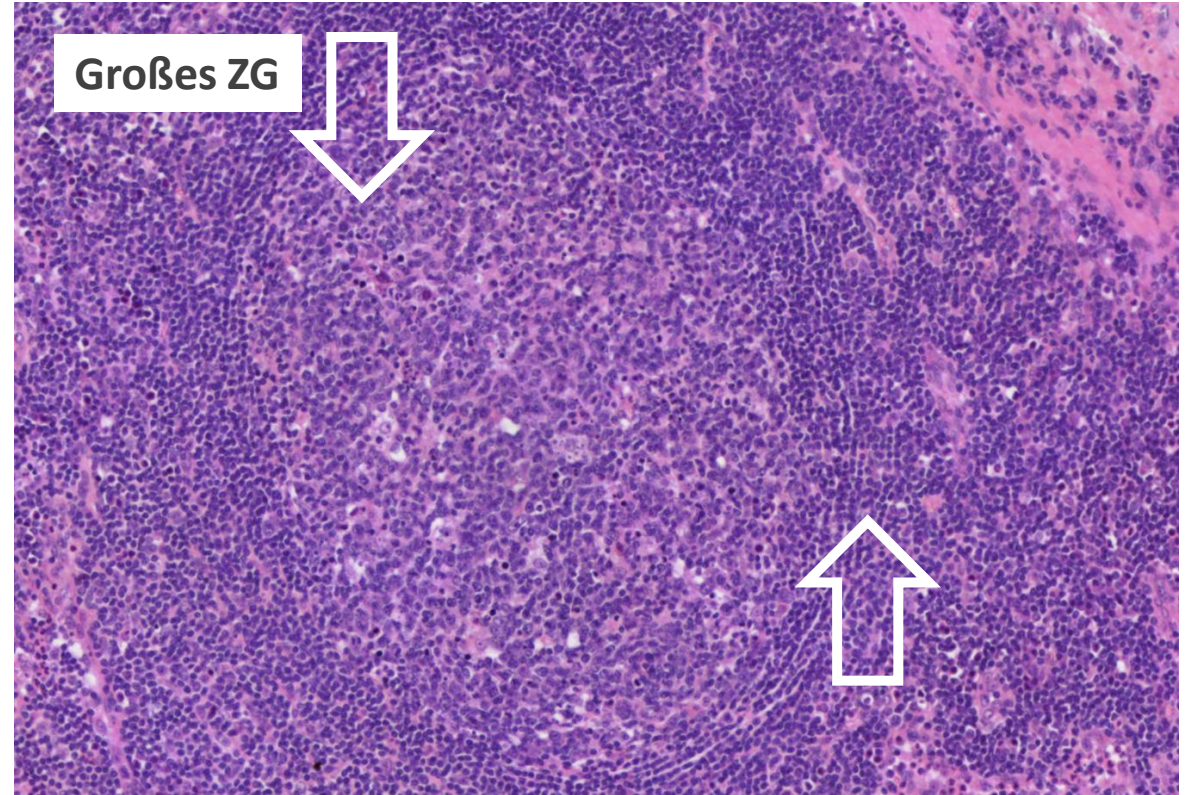
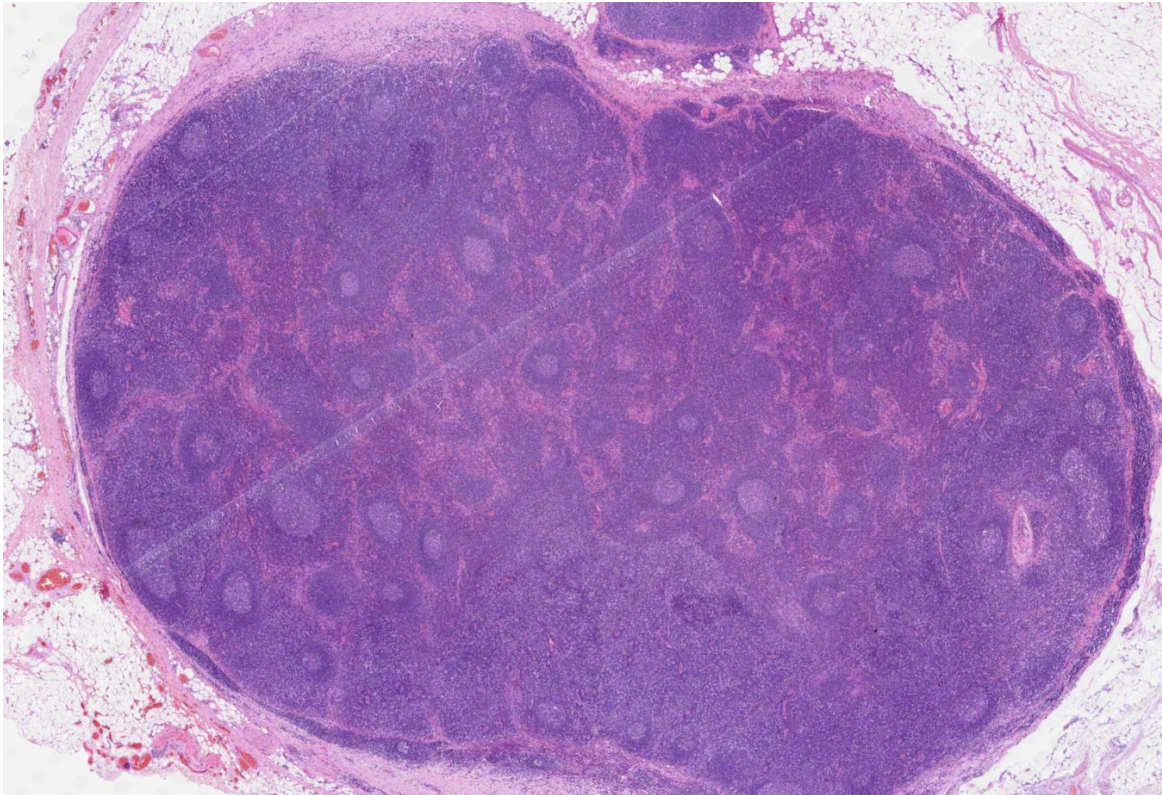
Diffuse Hyperplasia



Mixed Hyperplasia

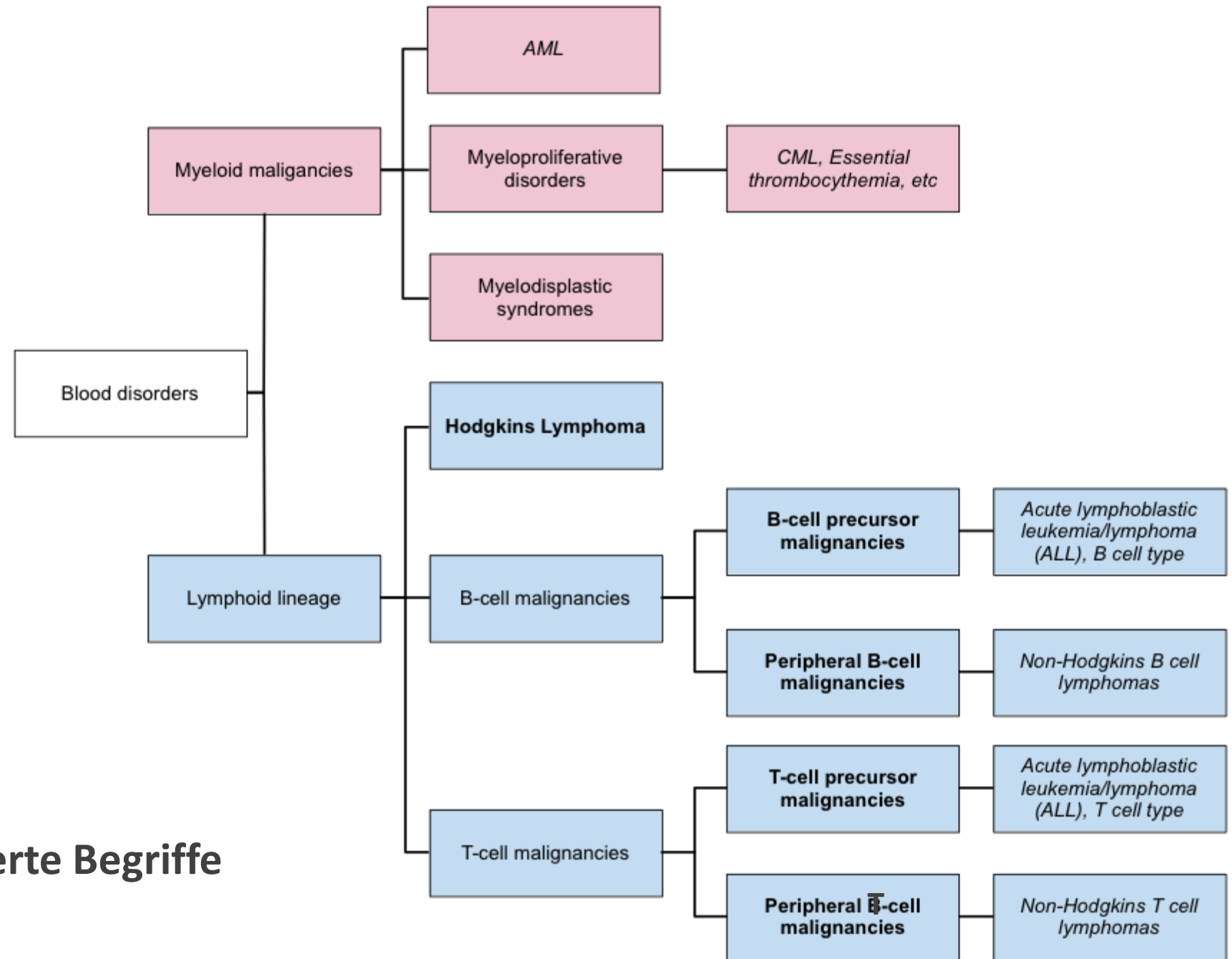
Reaktive Lymphadenopathie - Präparat

- Lk-Vergrößerung, aber einer erhaltenen Kontur (nicht rundlich)
- Viele sekundäre Foliikeln= folliculäre Hyperplasie



Erhaltene Schichtstruktur der MZ

Unterteilung der bösartigen hämatopoetischen Krankheiten (nach WHO)



Lymphom – Leukämie
nicht scharf separierte Begriffe

Hodgkin-Lymphom

Malignes Lymphom monoklonaler B-Zellen

Bimodale Altersverteilung:

1. Gipfel: 25-30 jährige → nodulär-sklerotisierender Typ
2. Gipfel: 50-70 jährige → gemischtzelliger Typ

Etiologie:

männlich > weiblich

EBV

Immundefizienz (z.B. HIV, Chemo, Transplantation)

Autoimmunkrankheiten (z.B. RA, Sarkoidose)

Stadieneinteilung: I – IV

- Befall einer einzelnen Lymphknotenregion / eines lymphatischen Organs vs. mehrere Regionen
- Befall auf derselben / beiden Seiten des Zwerchfells
- B-Kriterien +/-

5-Jahres-Überlebensrate: 80-90%

Klinikum:

- Schmerzlose Lymphknotenschwellungen, Auftritt in einem region:
 - cervicale Lk: 60-70%
 - axilläre Lk: 20-30%
 - inguinale Lk: 10-20%
- gelegentlich Hepatosplenomegalie
- B-Symptomatik:
 - Nachtschweiß
 - Gewichtsverlust
 - Fieber (seltener Typ: Pel-Ebstein-Fieber)
- Schmerzhaftigkeit der geschwollenen Lymphknoten nach Alkoholgenuss („Alkoholschmerz“)

Laborwerten:

Leukozytenzahl ↑/↓

Eosinophilie, Anämie, LDH↑, vitD & Ca²⁺↑

Therapie:

Chemotherapie und Bestrahlung

Hodgkin-Lymphom

histologische Typen (WHO)

KLASSISCHES Hodgkin-Lymphom (CHL)

Nodulär-sklerosierende (NSHL)

häufigste Form (> 60%); günstige Prognose
meistens mediastinaler oder zervikaler Befall

Gemischtzellige (MCHL)

<30%; Prognose ungünstiger, als bei NSHL
meistens abdominaler und Milzbefall

Lymphozytenreiche (LRHL)

seltene Form; gute Prognose
meistens zervikaler oder axillärer Lk-Befall

Lymphozytenarme (LDHL)

seltene Form (< 1%); **schlechteste** Prognose
meistens abdominaler Befall

Morphologie



= **Reed-Sternberg-Zellen**

(mehrkernige)

= **Hodgkin-Zellen**

(einkernige, blastische Zellen)

CD15+, CD30+, CD25+

CD45-, CD20-

Reaktiven entzündlichen Infiltrate

- Eosinophile, Neutrophile, Makrophage, Lymphozyten, Plasmazellen, Fibroblasten
- Die Entzündungszellen dominieren gegenüber den Tumorzellen
- Selten Granulomen

NODULÄRE LYMPHOZYTENPRÄDOMINANTE (NLPHL)



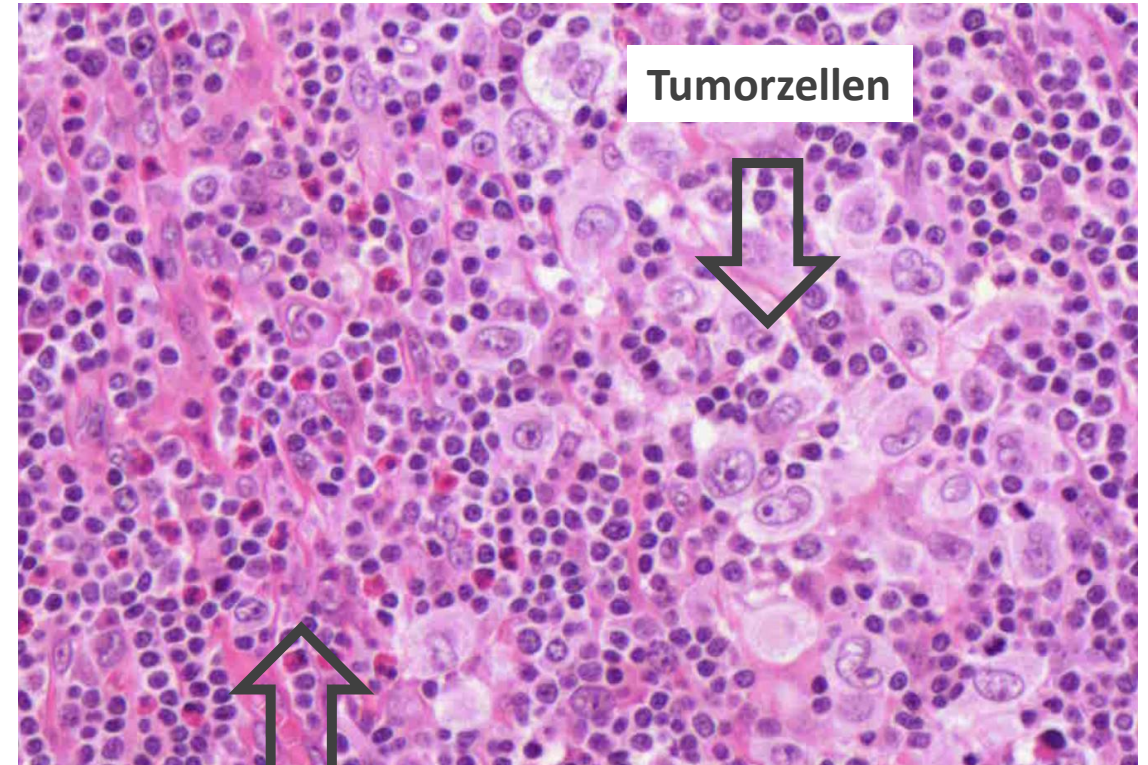
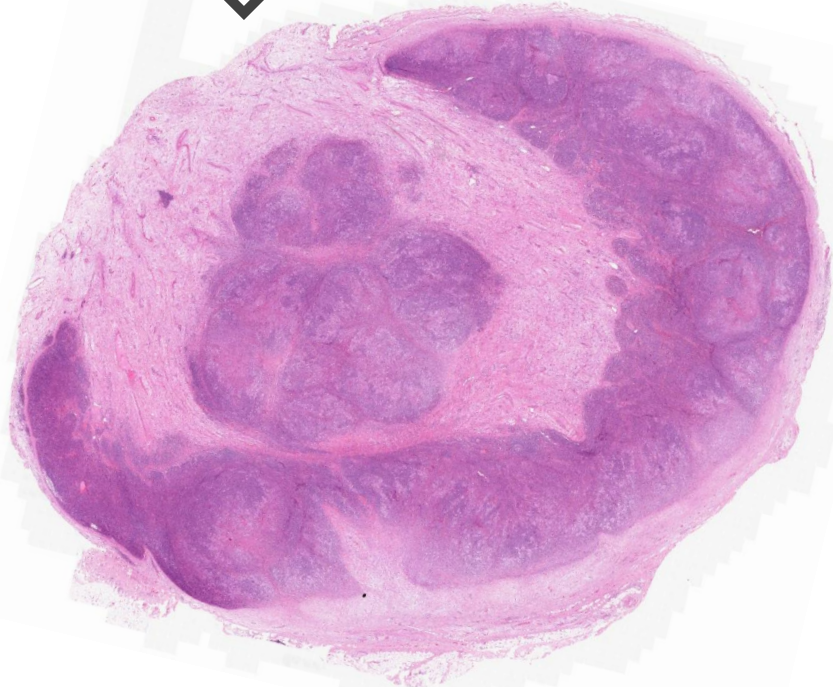
Selten (5%); **günstigste** Prognose

= **Popcornzellen** (große gefaltete Kerne)

CD15-, CD30-, CD20+ ∅ RS Zellen

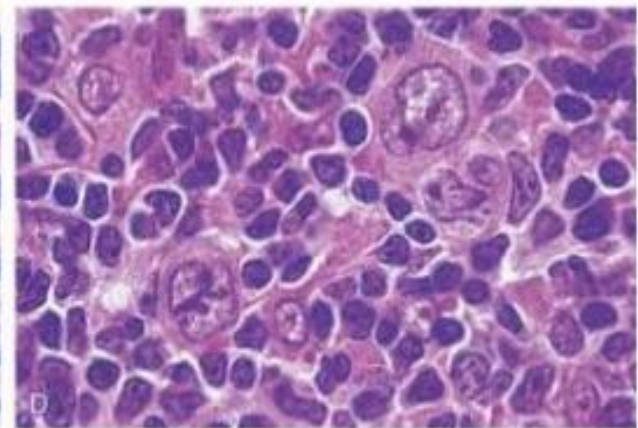
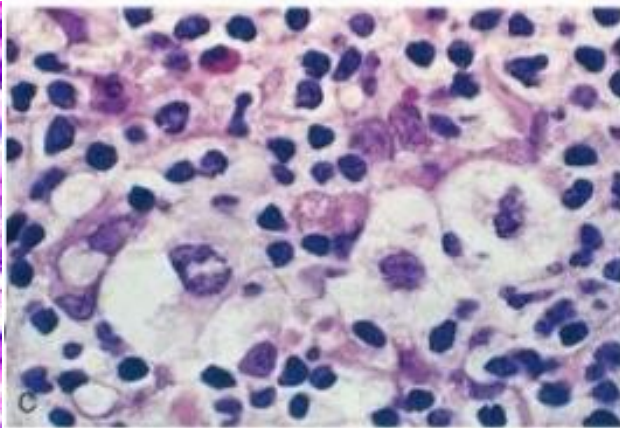
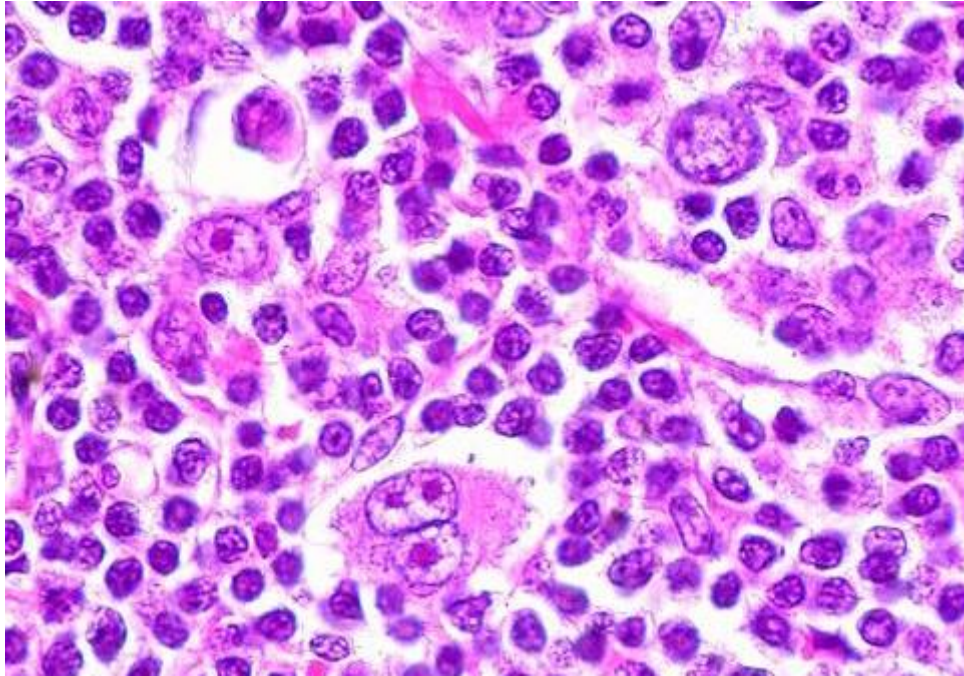
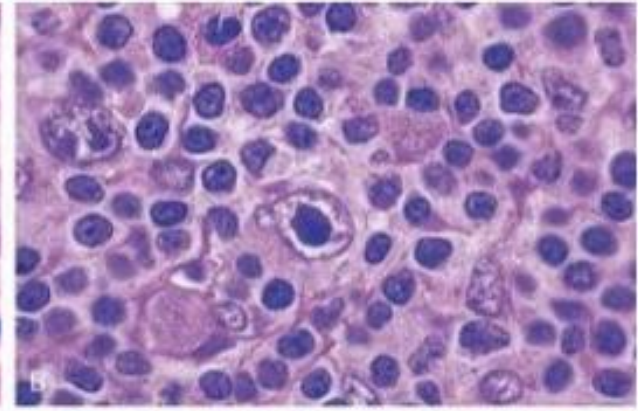
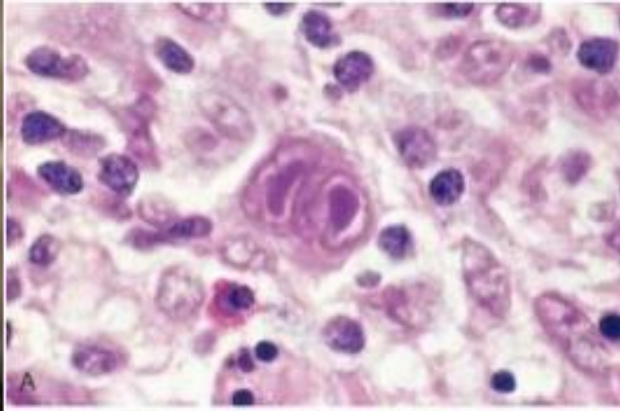
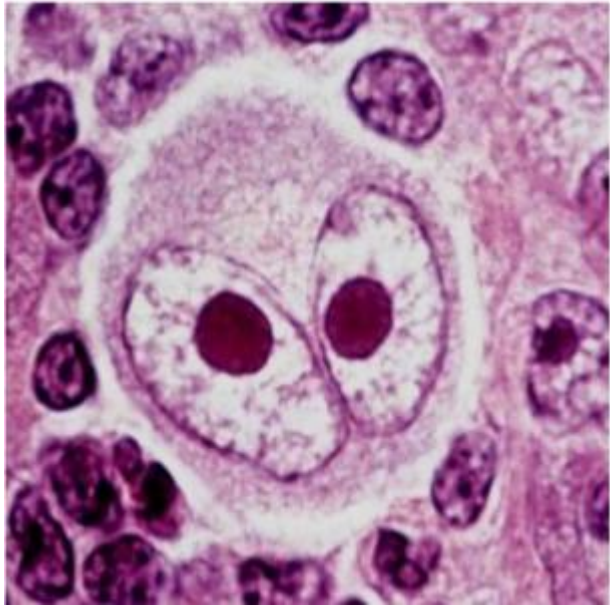
HL (nodulär sklerosierende) Morphologie – Präparat

- Lymphknoten teilweise oder total befallen
- Tumorzellen typischer Morphologie! (aber <10% der Zellen)
- Begleitreaktion: Sklerose



Reaktives entzündliches Infiltrat (viel Eosinophile!!!)

Hodgkin-Lymphom - Reed-Sternberg-Zellen



Non Hodgkin-Lymphom

6. häufigste Malignom (85% aller Lymphomen)

weltweit **Steigende Inzidenz**

Inzidenz steigt mit Alter → Gipfel: **nach dem 50. Lebensjahr**

Risikofaktoren:

Immunologisch (z.B. Hashimoto, Sjögren)

Infektion (z.B. HTLV, EBV, HIV, HCV, H. pylori)

Genetisch (pl. Klienefelter-sy, SCID)

Umweltfaktoren (pl. Rauchen, Pestiziden, Herbiziden, Bensen)

Maligne, **monoklonäre** Proliferation von **B- oder T-Zellen**

N.B.: eine reaktive Immunzellproliferation ist poliklonär!

Manifestationsforme: **Nodale** und/oder **Extranodale**

→ Lk.

→ Haut, GI, CNS, Hoden, ...

Wachstumsmuster: **Follikulär** oder **Diffus**

Überlebensrate:

Low grade → 6-10 Jahre

High grade → Monate

Schlechte Prognose:

Hohes Alter

Mehrere Regionen befallen

LDH ↑

β2-mikroglobulin ↑

B-Zell-NHL (85%)

B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie

N.B.: akute lymphoblastische Leukämie (ALL) = lymphoblastisches Lymphom (LBL) Manifestationsformen derselben biologischen Entität

Reife B-Zell Lymphome

Follikuläre Lymphome 😊

Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome 😞

Burkitt-Lymphom 😞

MALT Lymphom 😊 / extranodale Marginalzonenlymphome

Haarzellenleukämie 😊

Mantelzell-Lymphome 😞

Lymphoplasmozytisches Lymphom (Morbus Waldenström)

Chronische lymphatische Leukämie / kleinzellige, lymphozytische Lymphome (B-CLL/SLL) 😊

T-Zell-NHL (15%)

T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie

Reife T-Zell Lymphome

Peripheres nichtklassifiziertes T-Zell-Lymphom 😞

Adultes T-Zell-Lymphom/Leukämie 😞

Mycosis fungoides 😊 / Sezary-sy 😞

...

Follikuläre Lymphome

zweithäufigste NHL

Häufigste der indolenten NHL

Zentrozytärer Ursprung

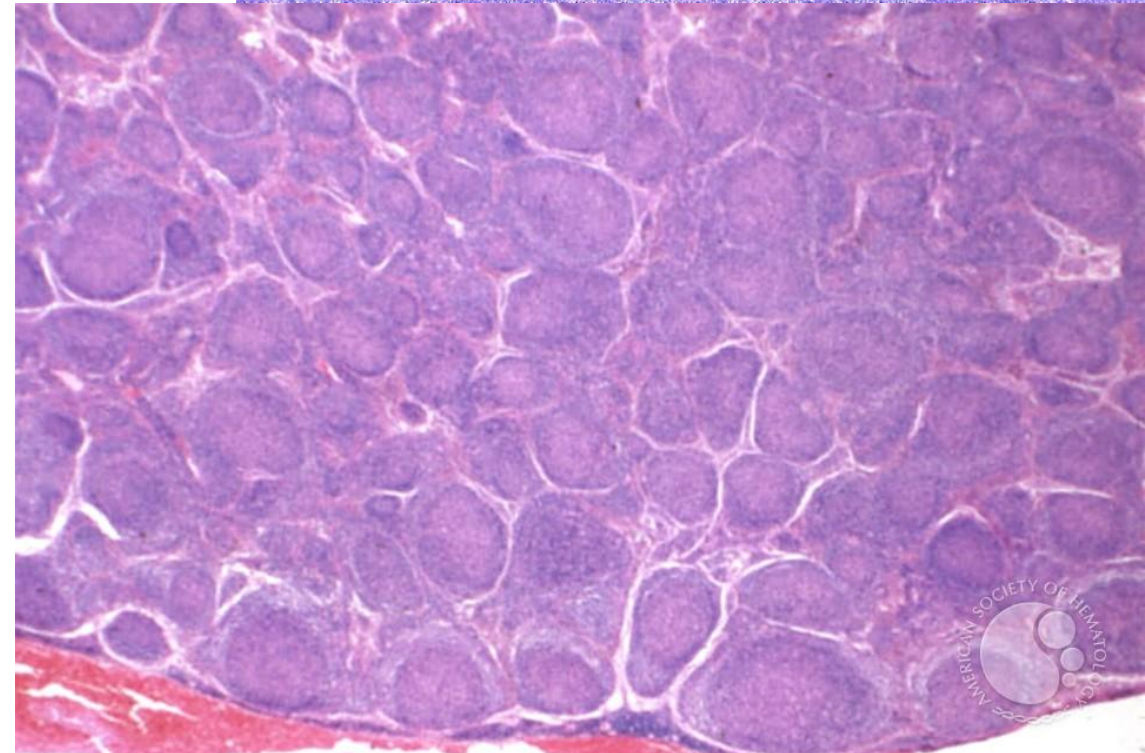
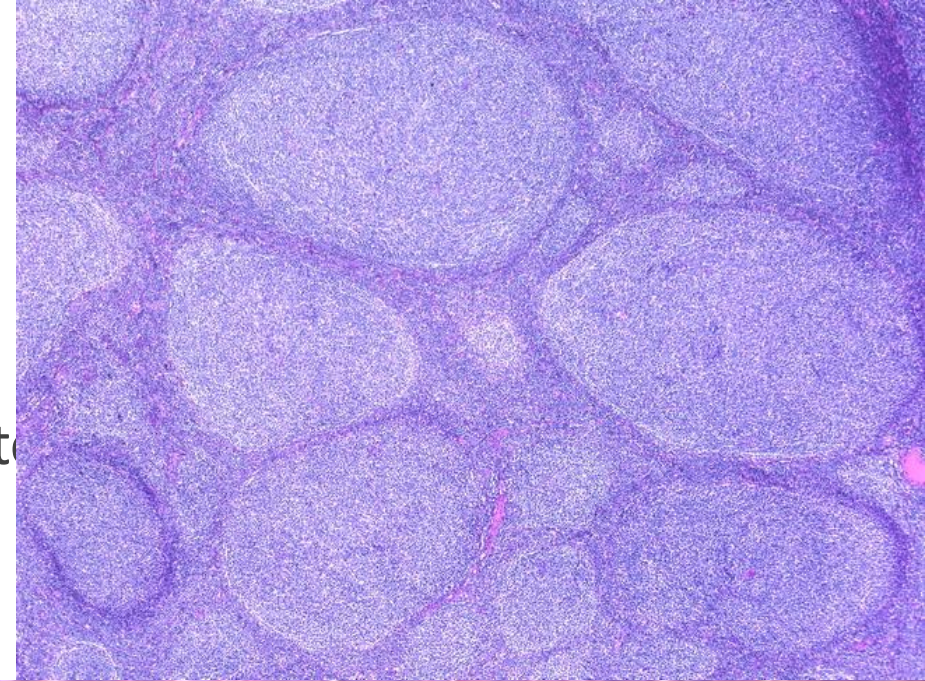
t(14;18): Translokation des **bcl-2** Genes hinters Ig-Promotor

-> Apoptose-Inhibition

Die maligne Follikel verlieren die Polarität

(keine helle und dunkle Zone)

Keine/schmale Mantelzone

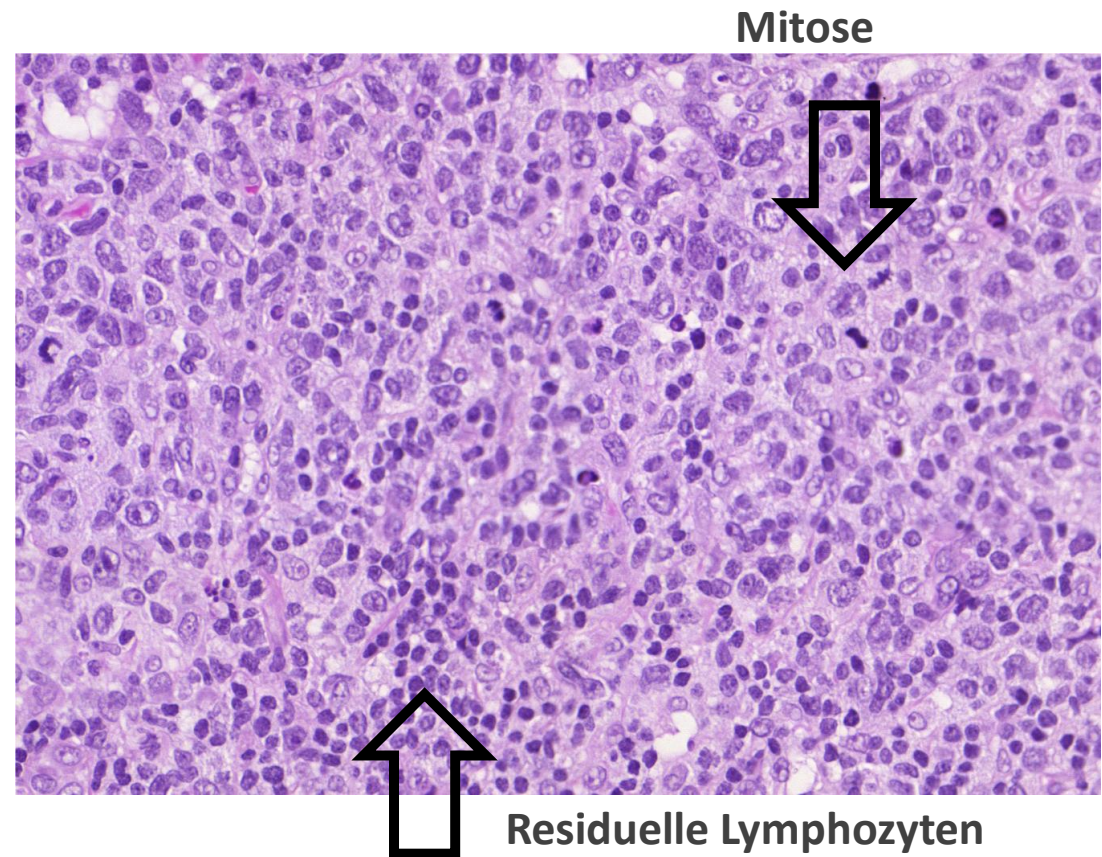
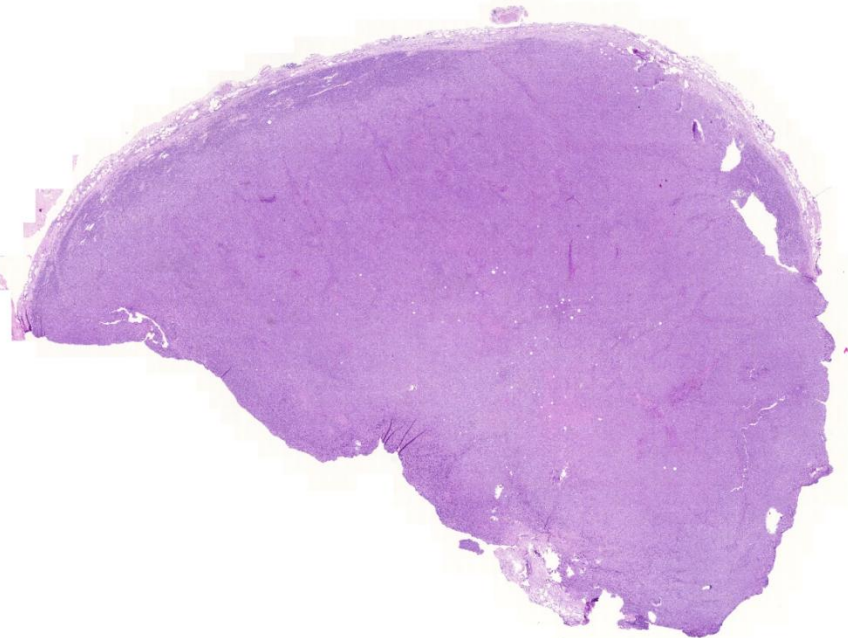


Diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL)

- **Häufigste** NHL (20%-a)
- Häufigste der **agressiven** NHL
- **Etiologie: de novo**
Übergang von hämatologische Neoplasien in eine höher maligne Form (Richter-Transformation)
- **Klinisch:**
ein oder mehrere Regionen befallen, scheller Verlauf, schmerzlose Lk-schwellung oder extranodäre Gewebeplus (Magen, Waldeyer-Ring, Haut, Weichgewebe, Gehirn, später Knochenmark)
- Ohne Behandlung ist schnell fatal; Behandlung ist in 60-80% der Fälle erfolgreich (komplette Remission)

DLBCL Morphologie - Präparat

- diffuses Wachstumsmuster – zerstörte Struktur des Lymphknotens
- zentroblastische, immunoblastische Tumorzellen (Anteil von Tumorzellen >90%)
- Viele Mitose, apoptotische Figuren (nicht in Keimzentren, sondern diffus)



Mantelzell-Lymphom

Agressives NHL

Ursprung: Mantelzellen (mantle zone)

t(11;14): Ig-Promoter + **bcl-1/cyclinD1** Gen -> Zellproliferation

Burkitt-Lymphoma

Sehr aggressives NHL

Zentroblastischer Ursprung

t(8;14): Ig-promoter + **myc** Gen -> Proliferation

Subtypen:

endemisch: extranodal

Oberkiefer, Gesichtsschädelknochen

äquatoriales Afrika

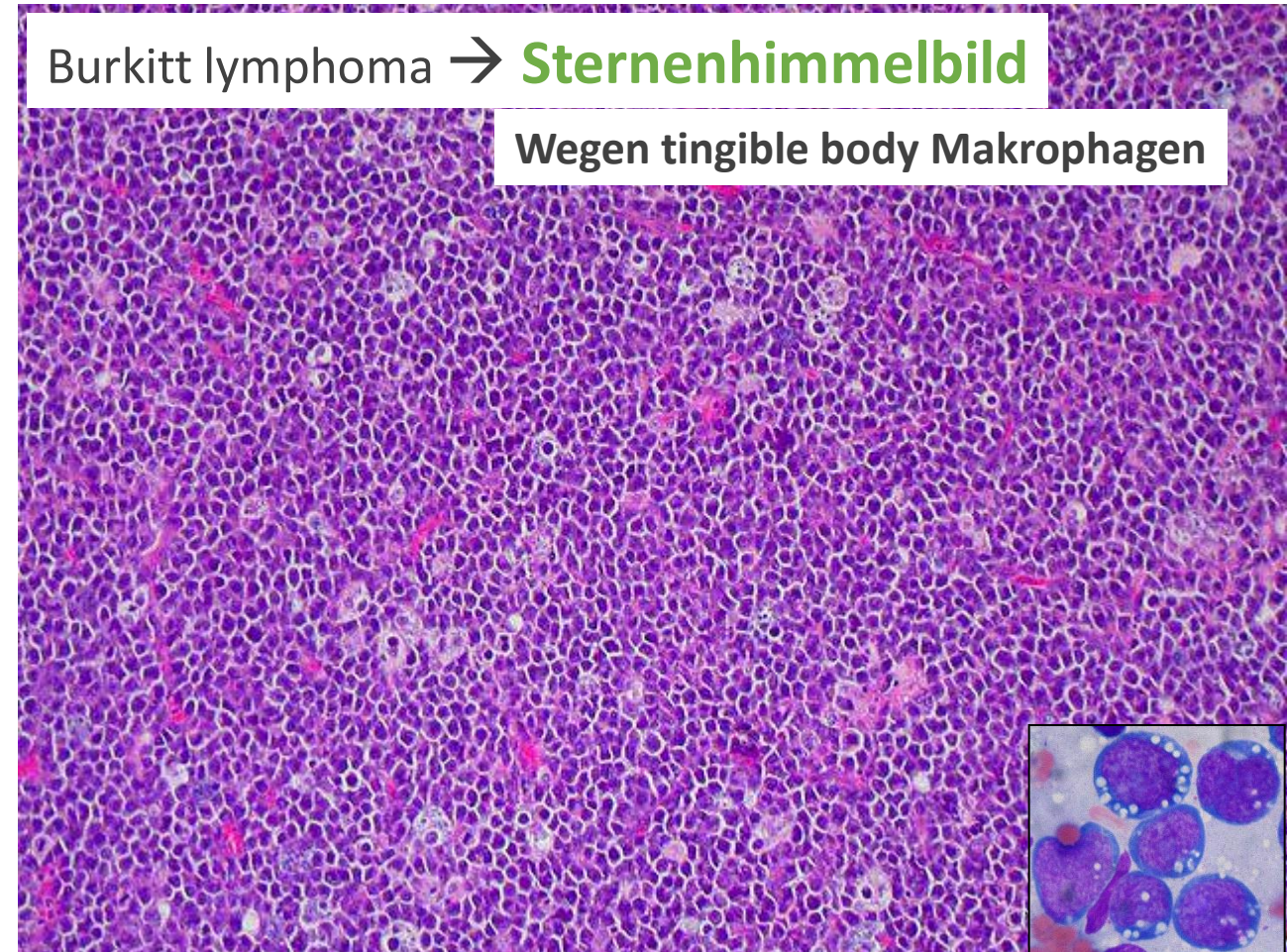
mit **EBV**-Infektion assoziiert.

sporadisch: nodal →

abdominal (distale Ileum/Zökum)

nur in 20-30% EBV-assoziert

Histologie: „**Sternenhimmelbild**“



Marginalzone Lymphom

Indolente NHL

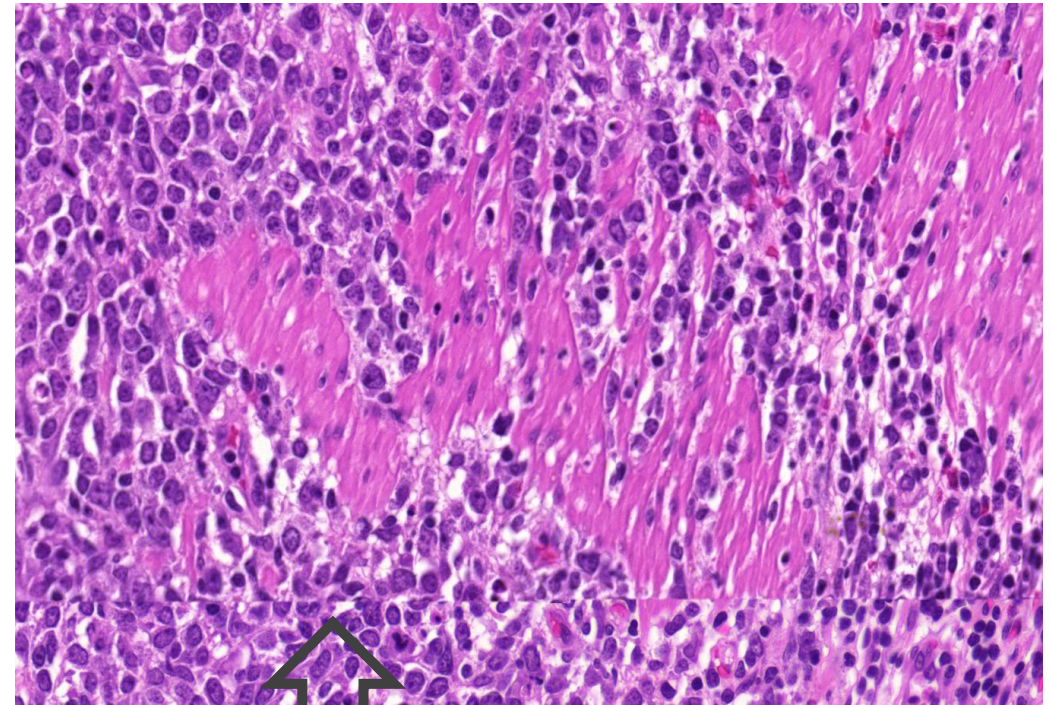
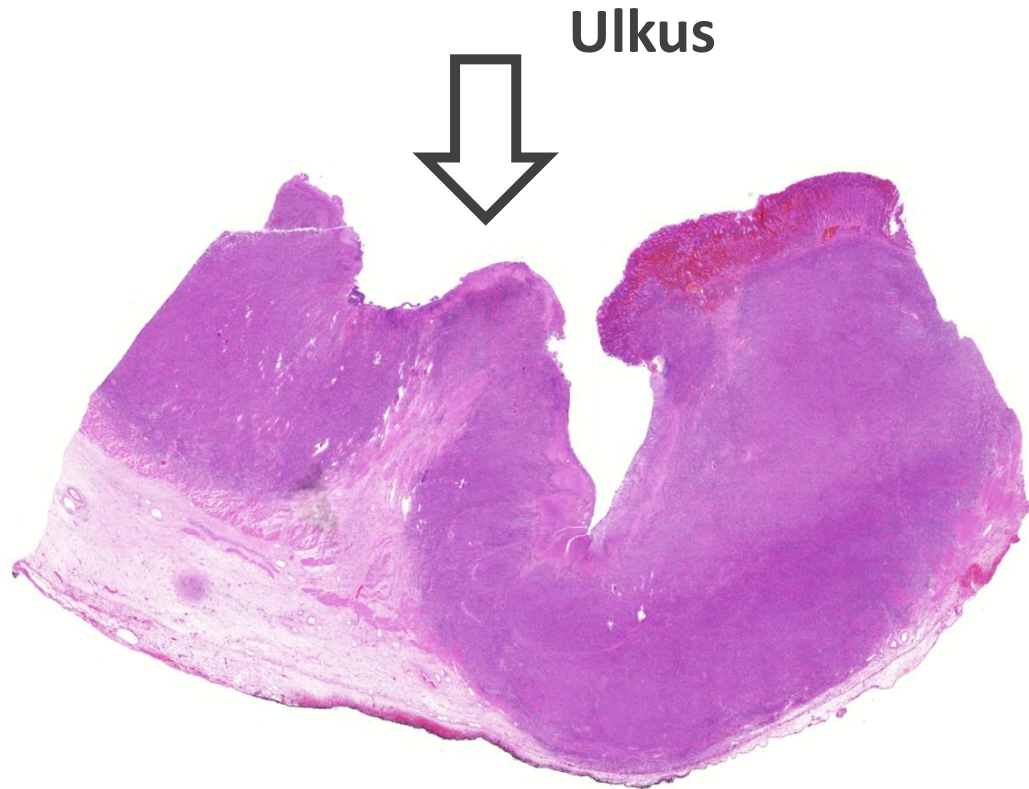
Stammt von marginale Zone

Mehrere Subtypen

- Nodale
- Splenische
- **MALT-Lymphom** (häufigste extranodale MZ-Lymphom)
 - **Mucosa Associated Lymphoid Tissue**
 - häufigste Lokalisation: **Magen**
Ursache: **H. pylori**-assoziierte chronische Gastritis
nach H. pylori **Eradikation** → **Remission!** (55-75%)
 - Transformation: **DLBCL**

Magen Lymphom – Präparat

- Diffuses Wachstum in der Magenwand (Ddg: diffuses Magenkarzinom)
- Blastzell - Morfologie, mehrere Zellteilungen = **DLBCL**



Tumorzellen infiltrieren die Muskelwand

T-Zell Lymphom

Peripheres nichtklassifiziertes T-Zell-Lymphom

Heterogene Krankheitsgruppe
Meist disseminiert

Adultes T-Zell-Lymphom/Leukämie

Japan, Karibikgebiet, Zentralafrika - endemisch
HTLV-1 Virus assoziiert

Mycosis fungoides

Entartung von „skin homing“ CD4 helper T-Zellen
Dermis und Epidermis → Pautrier-Mikroabszessen
Das **häufigste kutan** maligne Lymphom
Indolent
Progression = **Sezary-Syndrom**

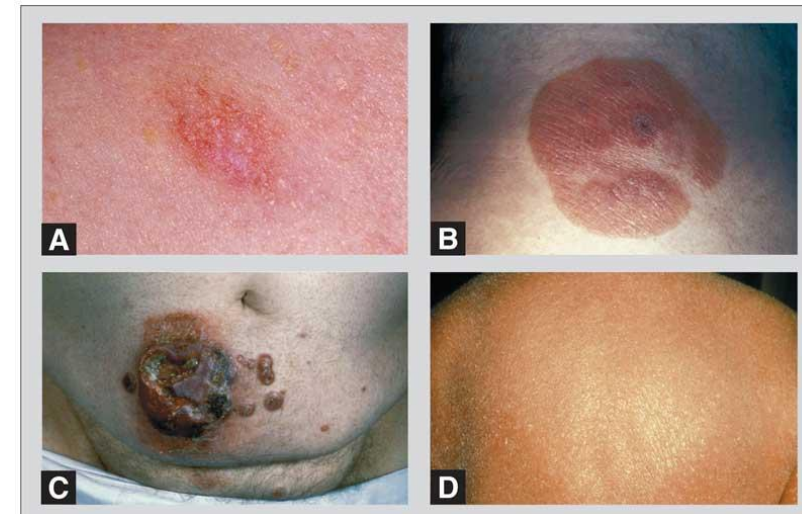


Figure 1: Clinical manifestations of mycosis fungoides—Image (A) shows typical early patch with erythema and mild scale; (B) shows a typical plaque, with raised, palpable borders, central clearing, and overlying scale; (C) shows a large tumor with necrosis and ulceration; and (D) shows generalized erythroderma. Reprinted with permission from Figure 1 in Smith B, Wilson L: *Oncology (Williston Park)* 17:1281-1288, 2003.[63]