



Hämatopathologie III.

Leukämien

Myelodysplastische Syndromen

Chronische myeloproliferative Veränderungen

Dr. med. Katalin Borka Ph.D.

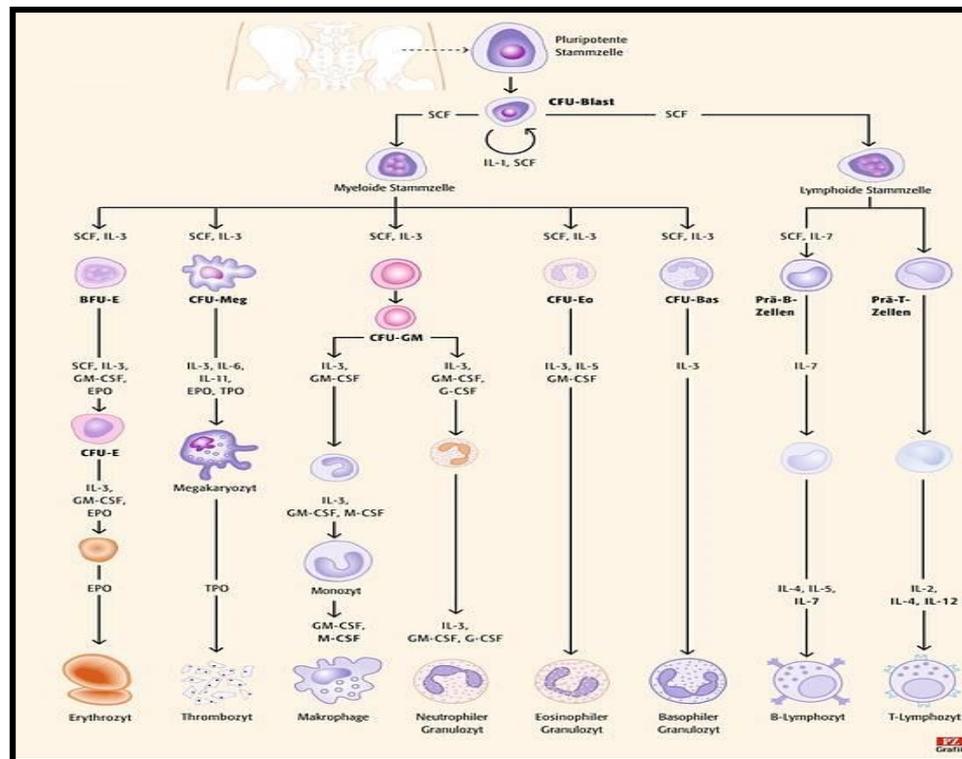
II. Institut für Pathologie, Semmelweis Universität
Budapest

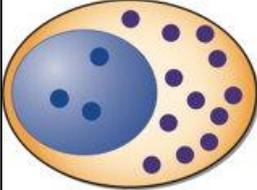
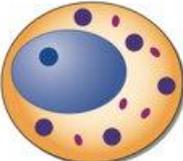
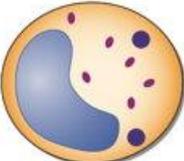
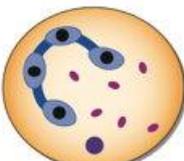
27.11.2020.

Wachstumsfaktoren (Interleukine, koloniestimulierende Faktoren)

Erythropoetin (EPO), Thrombopoetin (TPO): Niere, fetale Leber

T Ly, Monozyten, Histiozyten, Endothel, Fibroblasten



Zelle	Stadium	Oberflächenmarker ^a	Merkmal
	Myeloblast	CD33, CD13, CD15	Prominente Nucleoli
	Promyelozyt	CD33, CD13, CD15	Große Zelle mit Primärgranula
	Myelozyt	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b	Sekundärgranula werden sichtbar
	Metamyelozyt	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b	Nieren-/bohnenförmiger Kern
	Stabkerniger	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b CD10, CD16	Stabförmiger Kern
	Segmentkerniger Neutrophiler	CD33, CD13, CD15, CD14, CD11b CD10, CD16	Segmentierter Kern

^a CD = Cluster-Determinante; ● Nucleolus; ● Primärgranula; ● Sekundärgranula

Diagnose

- **Standardblutbild:** Quantitative Abweichungen:
Ery/Gra/Throm / μl
- **Differentialblutbild:** Qualitative/morphologische Abweichungen: **Blutausstrich / Zellzählung**
- **Knochenmarkbiopsie**
- **Linksverschiebung:** Auftreten von Vorstufen der Granulopoese im zirkulierenden Blut

Extramedulläre Hämpoese (Milz, Leber)

bei Verdrängung der normalen Knochenmark
(Chronische myeloproliferative Erkrankungen, AML,
Knochenmarkmetastasen, Lymphomen)

- **Im peripheren Blut:** pathologische Linksverschiebung (granulopoetische, erythropoetische Zellen)
- **Milz, Leber:** Megakaryozyten, Proerythrozyten, Proerythroblasten

Knochenmarkbiopsien

Nötig:

- 1) bei Verdacht auf eine Erkrankung des blutbildenden Systems
- 2) Verlaufskontrolle

Krankheiten:

Bestimmte Formen der Anämie

Verschiedene Formen der Leukämie

Knochenmark-Aplasie

Polycythaemia vera

Lymphome

Knochenmark-Metastasen

Risikoarme Untersuchung

Mögliche Komplikationen

Nachblutungen und Blutergüssen

Infektionen

Verletzung der Haut, Weichteile, Nerven
oder benachbarten Organe

Störungen der Atemfunktion bei Gabe von
Schmerz- oder Beruhigungsmittel

HäMOPOESE

normal:Knochenmark: Fett / hämopoetische Zellen: 1/1

erythroid/myeloid: 1/3

Granulozyten: in der Nähe der Trabekel und Arteriolen

Monozyten: Arteriolen

Thrombozyten: Sinus

Erythrozyten

Knochenmarkbiopsie

- Sternum - Erwachsene
- Tibia - Kinder
- Crista - im allgemeine

Sternalpunktion

in **Lokalanästhesie** durch die Haut erfolgender Einstich in das Brustbeinmark

mittels spezieller Punktionsnadel mit geschliffenem Mandrin und verstellbarer Arretierplatte

das bröcklige Punktat wird

histologisch (Biopsie)

hämatologisch (Hämatomyelogramm)

bakteriologisch untersucht

Beckenkampunktion - Kristapunktion

Knochen- und/oder Knochenmarkbiopsie im Bereich der Crista iliaca

- bei Erkrankungen des Knochenmarks
- Systemerkrankungen
- örtlichen Neoplasien des Knochengewebes

erfolgt mittels Stanzkanüle (z.B. nach Jamshidi) oder Hohlfräse (Burkhardt-Myelotomie)

evtl. für **Knochenmarktransplantation** genutzt

Normales Blutbild

Rote Blutkörperchen (Erythrozyten)	4,4 - 6,0 /pl (Frauen: 4,2 - 5,5 /pl, Männer: 4,5 - 6,3 /pl).
Weisse Blutkörperchen (Leukozyten)	4,4 - 11,3 /nl
Blutplättchen (Thrombozyten)	136 - 423 /nl (altersabhängig)
Hämatokrit (Anteil aller roten Blutkörperchen am Gesamtblut in %)	Frauen 36,8 - 45,4%; Männer: 43,2 - 49,2%
Hämoglobin / Hb (roter Blutfarbstoff in den roten Blutkörperchen)	Frauen: 12,3 - 15,3 g/dl; Männer: 14 - 17,5 g/dl

Leukozyten

Normalwerte 4000-8000/mm³ beim Erwachsenen
bis zu 15000 beim Säugling

- Leukopenie
- Leukozytose: Proliferative Erkrankungen:
Vermehrung der weißen Blutkörperchen
 - Reaktiv: akute Entzündungen
 - Tumorös

Leukopenie: $<4000 \text{ Zell}/\mu\text{l}$

Neutropenie: $<1750/\mu\text{l}$, Agranulozytose: $<500/\mu\text{l}$

Verminderte Granulopoese	Gesteigerte peripherer Abbau
Verdrängung der Granulopoese durch myeloproliferative Erkrankungen oder Karzinommetastasen	Hypersplenismus: Speicherung
Autoantikörper	Infektionen (TBC, Typhus, Endokarditis)
Vitamin B12 und Folsäuremangel	Felty Syndrom
Kongenitale Reifungsstörungen	Autoantikörper
Myelodysplasien	

- **Morphologie**

- Knochenmarkhyperzellularität: **ineffektive Granulopoese**
- Nummer der **Granulozytenpräkurzorzellen** ist niedrig

- **Symptomen:** Fieberfrost, Fieber, Müdigkeit, Mykosen und Ulzerationen: Mund, Oropharynx, Entzündungen

Leukopenie

Medikamenten: nach Zytostatikamedikation,
Knochenmarktransplantation, Sulfonamide, Chloramphenicol,

Autoimmunneutropenie (SLE)

Infektionskrankheiten: Typhus abdominalis, Paratyphus,
Ricketsiosen, Viruserkrankungen (Hepatitiden, Influenza, HIV)

Protozoenerkrankungen (Kala-Azar = viszerale
Leishmaniose), Tuberkulose

Röntgenbestrahlung

Toxische Substanzen: Bensol, Anilin

Erkrankungen mit Splenomegalie: Leukosen, M. Hodgkin

Malaria, M. Gaucher

Knochenmarkkarzinomatose

Leukozytose: über 10.000/ μ l

Leukozytose – zuviel an Leukopoese

Physiologisch: Kinder, Schwangere, Gebärende

Körperliche Belastung

Stresssituationen: „Schreileukozytose“ bei der
Säuglinge

Pathologisch: bei Infektionen

Intoxikationen: Coma diabeticum, Urämie

Pb, Hg

hormonellen Störungen: M.Cushing, Cushing Syndrom
Hyperthyreose

ZNS Störungen

Schockzustände

Tumorträgern

Organnekrosen: Infarkt, Verbrennung

Medikamenten: Kortikosteroide

Rauchen

Chronische Entzündungen

Körperliche Belastung

Leukozytose

Toxische Granulation: verstärkte, vergrößerte Granulation

Linksverschiebung: vermehrte Auftreten von stabkernige Granulozyten

Neutrophilie

akuter Infarkt, Streß

Eosinophilie

hyperergische Reaktion, Parasiten

Basophilie

Hyperlipidämie

Monozyten

chronische Infektion

Lymphozyten

Virusinfektion, Keuchhusten

Monozytoide Ly.

Pfeifersches Drüsenfieber

Plasmazellen

Röteln, Serumkrankheit

Leukämoid Reaktion: Imitiert Leukämie

>40 000/ μ l meist unter 100.000/ μ l

- extreme Leukozytose mit starker **Linksverschiebung** oft bis zu Myeloblasten (unreife Zellen im Periferischen Blut)
- Knochenmark: geringe Zellularität
- **Ursachen:** Reaktion auf schweren Infekt oder Tumorerkrankung, Sepsis, Hämolyse
- *DD: Myeloproliferative Neoplasien*

Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

- **WHO:** „Gruppe von Erkrankungen, die durch eine **dysplastische und ineffektive Hämatopoese** zumindest einer Blutzellreihe“
- **Inzidenz** bis zu 20/100 000, 70. LJ.
- **Diskrepanz** zwischen zellulärer Hyperplasie des Knochenmarks und der erwähnten Anämie bzw. Panzytopenie

Myelodysplastische Syndrome (MDS) - Präleukämie

Erworbene, chronische, maligne Reifungsstörung (klonale genetische Veränderungen) der Hämatopoese betroffen ist eine oder mehrere Zellreihen

Produktion fehlerhafter und nicht voll funktionstüchtiger Blutzellen: **Reifungsstörungen mit Kernanomalien**

Diagnosekriterien: Morphologie der Zellen im peripheren Blut und Knochenmark: **Dyserythropoese, Dysgranulopoese
Dysmegakaryozytose**

Ringsideroblasten, megaloblastäre Zellen, erythropoetische Zellen (fragmentierte, entrundete, mehrere Kernen), Mikromegakaryozyten

Myeloblasten im Blut oder Knochenmark <20%

Klinische Symptome: abhängig von betroffenen Zellreihen

Anämie-Symptome (10 g/dl)

Infektanfälligkeit (Neutropenie ($< 1500/\mu\text{l}$))

Blutungsneigung (Thromozytopenie $< 100\ 000/\mu\text{l}$)

Überlebenszeit und Risiko der **leukämischen (akut, chronisch) Transformation** ist unterschiedlich (AML:5-30%)

Zeitpunkt des Auftretens: im Median bei über 60 Jahre

ätiologie: oft sekundär nach Gabe von **knochenmarktoxischen** Substanzen z.B. Chemo-, Strahlentherapie (Kr. 5, 7, 8), Benzol

Myelodysplastische Syndromen (MDS) - WHO

- **Refractory cytopenia with unilineage dysplasia**
 - Refractory anemia
 - Refractory neutropenia
 - Refractory thrombocytopenia
- **Refractory anemia with ring sideroblasts**
- **Refractory cytopenia with multilineage dysplasia**
 - Refractory anemia with excess blasts
 - Myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)
 - Myelodysplastic syndrome, unclassifiable
- **Childhood myelodysplastic syndrome**
 - Provisional entity: refractory cytopenia of childhood*

Tumoren der weißen Blutkörperchen

- **Lymphomen:** Hodgkin, non-Hodgkin Lymphom (ALL, CLL)
- **Myeloid Tumoren:** Maligne Entartung der Stammzellen des Knochenmarks: Granulozyten, Erythrozyten, Thrombozyten
 - Akute myeloid Leukämie: unreife Progenitorzellen
 - Chronische Myeloproliferative Erkrankungen
 - Myelodysplastische Syndrom: ineffektive Hämpoesis, Zytopenie
- **Histiozytäre Tumoren:** Langerhanszell-Histiozytose

Chronische myeloproliferative Neoplasien (myeloproliferative Syndrome)

- Neoplastische klonale **Stammzellerkrankung** mit zumindest anfänglicher Hyperplasie, **Stammzelldefekt**
- Neoplastisch, aber **terminale Differenzierung** der Progenitorzellen
- **Eines oder mehrere Zellsysteme im Knochenmark**
- **Verstärkter Ausschwemmung von Zellen ins Blut bei effektiver Hämatopoese: terminale Differenzierung**

Chronische myeloproliferative Neoplasien

- Vermehrung aller Blutzellreihen in unterschiedlichem Maße
- Extramedulläre Blutbildung ist häufig
- möglicher Übergang in einen Blastenschub
- Therapie: α -Interferon
- Häufig Splenomegalie
- Neigung zur Fibrosierung des Knochenmarks

Molekularpathologie

- **JAK2-Tyrosinkinase** (exon 12 V617F)
Punktmutation: valin / fenilalanin
 - Konstitutive Aktivierung von JAK
 - Verminderte Apoptose
 - Wachstumsstimulation
- **BCR-ABL Fusionsgen** (Phyladelphia Chromosom)
 - t (9;22) reziproke Translokation
 - Gesteigerte Tyrosinkinaseaktivität
 - Neoplastische Proliferation

Myeloproliferative Erkrankungen

- Polycythaemia rubra vera (PV)
- Chronische idiopathische Myelofibrose/-sklerose (CIMF)
- Essentielle Thrombozythämie (ET)
- Chronisch myeloische Leukämie (CML)

- **Übergänge** zwischen den einzelnen Krankheitsbildern sind häufig
- Alle haben eine Tendenz zur **Fibrosierung** und **Sklerosierung** des Knochenmarks
- Ein Teil geht in eine **akute Leukämie** über = **Blastenschub**

- Ursachen:
 - CML: BCR-ABL Fusionsgen (Phyladelphia Chromosom)
 - JAK2 Mutation: PV: 90%, CIMF: 50%, ET: 30-50%
 - Tيروسinkinase: Mutation: TGF-R α , β
- Zellvermehrung im peripheren Blut
- Hämopoetische Organe: Milz, Leber, Lymphknoten

WHO 2008

Myeloproliferative neoplasms (MPN)

- Chronic myelogenous leukemia, *BCR-ABL1*-positive
- Chronic neutrophilic leukemia
- Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified
- Polycythemia vera
- Primary myelofibrosis
- Essential thrombocythemia
- Mastocytosis
- Myeloproliferative neoplasms, unclassifiable

Essentielle Thrombozythämie (ET)

Megakaryozyten: Proliferation: 15x

BB: Thrombozytenzahl über 450.000/ μ L

(Riesenthrombozyten, Anisozytose)

Knochenmark: normozellulär, aber vergrößerte,
hypersegmentierte Megakaryozyten

- Selten, Mittelalter
- **Thrombosen:** Gangren, Hirninfarkt
- **Funktionelle Störung** der Thrombozyten: **Blutung (GI)**
- Hyperurikämie: erhöhter Zellumsatz
- **Splenomegalie** (mäßig)
- Indolent, Überlebensrate: 10 J. - α -Interferon
- **Progression:** AML (5%), andere CIMF
- **Endphase** <3%: „blast out“ (Leukaemie) oder „burn out“ (Myelofibrose)

Polyglobuläre Läsionen, Polyzythämie

erhebliche Vermehrung der Erythrozytenzahl im peripheren Blut

1) Primäre/absolute Polyzythämie

a) **Polycythaemia (rubra) vera**

niedrige/normale se Erythropoetin

b) Benigne familiäre Polyzythämie

autonom erhöhte Erythropoetinproduktion
mit autosomal-rezessivem Erbgang

2) Sekundäre/absolute Polyzythämie - Polyglobulie

- reaktive Form

- **erhöhte Erythropoetinproduktion**

3) Relative Polyzythämie

Pseudopolyglobulie infolge Bluteindickung

Polycythaemia vera rubra (PVR) (Osler-Vaquez Syndrom)

- 60J, Männer
- Vermehrung der **Erythrozyten** (nicht atypische, aber **Erythropoese ist linksverschoben**) im Blut im Gegensatz zu anderen Polyzythämien und Polyglobulien meist mit Vermehrung der **Leuko- und Thrombozyten**
- Polyglobulie: Hgb, Hämatokrit
- Die **Erythropoetin-Konzentration ist niedrig**:
Hypersensitivität des neoplastisches Klons an Epo
- JAK2 Tيروسinkinase (fast 100%)

- **Knochenmark:** hyperzellulär,
 - myeloid:erythroid: unter 2:1
- **Hepatosplenomegalie:**

Verlagerung hämatopoetischer Zellen in Milz und Leber (**myeloid Metaplasie**): erythroid Präkursorzellen, unreife Granulozyten und Megakaryozyten
- **Symptomen:** Kopfschmerzen, Ohrensausen, Plethora (Gesichtsrötung), Hypertonie, Nasenbluten, sog. Erythromeralgie (unerträgliches Hautbrennen, Rötung durch Histaminfreisetzung)

PVR: Diagnostische Kriterien

- Hb > 18,5 g/dl (bei Frauen >16,5 g/dl)
-
- JAK2-Mutation
- Niedriges Erythropoetin
- Hyperzelluläres Knochenmark mit Vermehrung aller drei Zellreihen

Hypervoluminämie, Hyperviskosität: Hyperämie, Plethora, Hepatomegalie: extramedulläre Hämoopoese

Thrombose, Infarkt: Milz, Niere, Leber, Herz, Gehirn

Blutungen (dilatierte Gefäßen, abnorm. Thrombozytenfunktion): GI Trakt, GI Ulcus, Mundhöhle, Pharynx, Gehirn

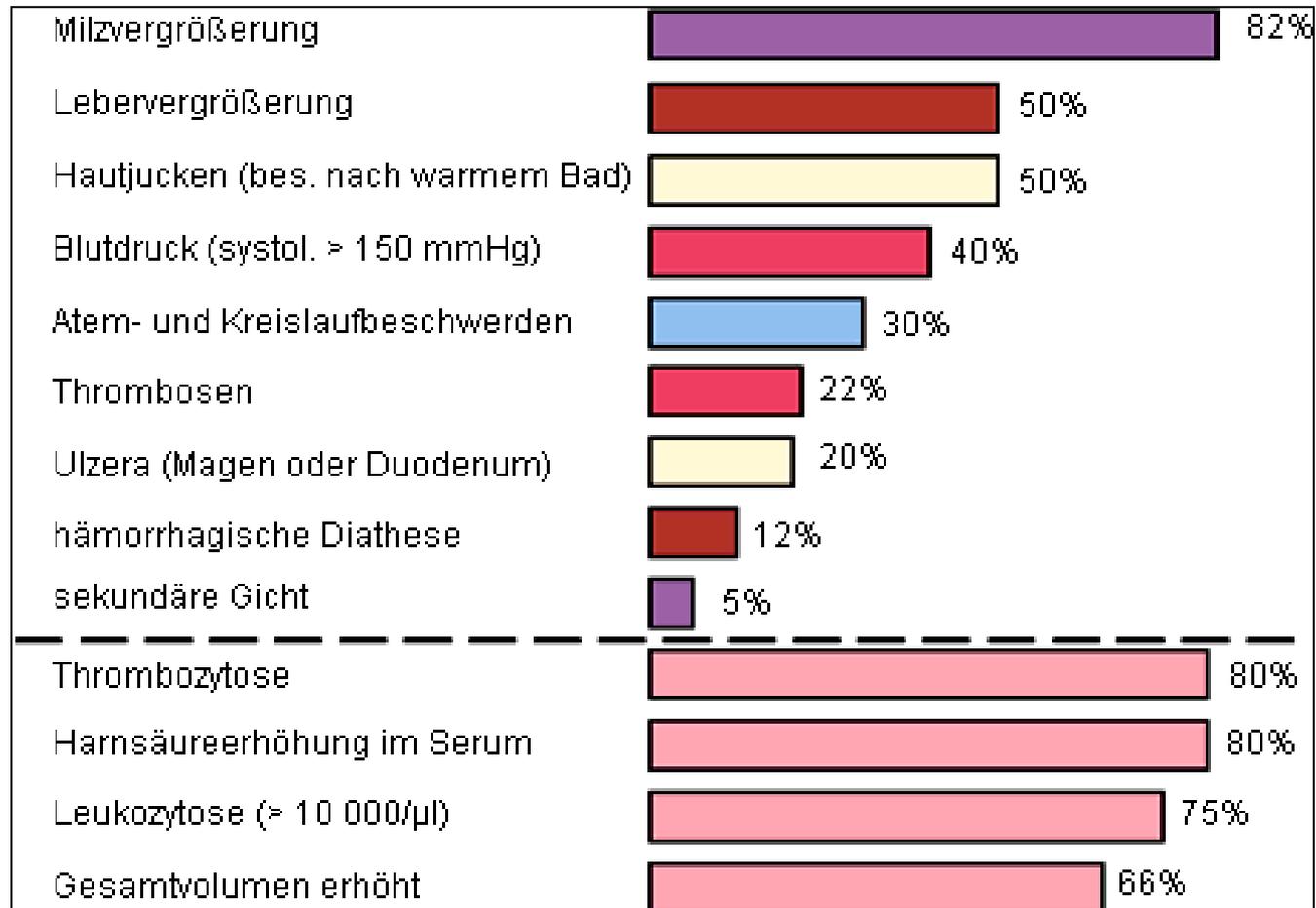
Evtl. Übergang in **Osteomyelofibrose** (30%) (nach 10 Jahren) und akute **Leukämie** (5%)

Therapie: Phlebotomie, Aderlässe, Radiophosphor, Zytostatika in vorsichtiger Dosierung, Allopurinol, **Plasmapheresis**

Überlebensrate: 10-15 J.: Tod: Monaten nach dem Diagnosis wegen vaskuläre Komplikationen

JAK2-Inhibitor - in der Zukunft

Häufigkeit wichtiger Symptome Polyzythaemia vera



Polyglobulie - sekundäre Polyzythämie

- Vermehrung der Erythrozytenzahl im peripheren Blut
- bei meist normalem Plasmavolumen das **Erythropoetin** ist - in der Regel - **erhöht**

Formen:

- 1) **reaktiv bei verminderter Sauerstoffsättigung** des Blutes (**Hypoxämie**): bei Lungendiffusionsstörung, Herzfehlern mit Re.-li.-Shunt, in großer Höhe, Raucher
- 2) **infolge autonomer Erythropoietin-Freisetzung**, v.a. bei Nierenerkrankungen, als **paraneoplastisches Syndrom** bei Nierenzell-, Leberzellkarzinom, Phäochromozytom
- 3) bei **endokrinen Erkrankungen**, z.B. Cushing Syndrom (nicht obligat)
- 4) **im Anfangsstadium von Blutkrankheiten**: Osteomyelosklerose, Erythroleukämie, Leukosen

Chronische idiopathische Myelofibrose (CIMF) Primäre Myelofibrose - PMF (Osteomyelofibrose)

70J, 1 / 100 000 Einwohner, JAK (50%)

- **präfibrotisches Stadium**: Knochenmark: Neoplastische klonale Proliferation einer Knochenmarkstammzelle (Leukoerythroblastose), Erythrozytose, Granulozytose, Megakaryozytose
- **fibrotisches Stadium**: Knochenmark: Panzytopenie (Punctio sicca): Fibroblastproliferation mit Kollagenfaserbildung, extramedulläre Blutbildung (Leber, Milz)

Blutbild: **nach anfängl.** Erythrozytose, Thrombozytose, Granulozytose, leukämoide Befunde, **Spät**: Anämie, Thrombozytopenie, Erythroblastose, Blutungsneigung,

Hepatosplenomegalie: Extramedulläre Blutbildung (Myeloid Metaplasie)

Ikterus, Arthralgien, Knochenmarkinsuffizienz

Kann bei allen Formen des myeloproliferativen Syndroms vorkommen

sekundäre Formen

nach Einwirkung tox. Substanzen und ionisierender Strahlen

bei Karzinommetastasen

Tuberkulose

chron. Myelose

Polyzythämie

Chronische myeloische Leukämie (CML)

- Häufigste myeloproliferative Erkrankung
- 25-60 Jahren, 15-20% von alle Leukämien, Inzidenz: 1:100.000/Jahr)
- Unreife und reife Formen in der Peripherie: **terminale Differentiation ist normal**
- Philadelphia-Chromosom 95%
- Linksverschiebung bis Myeloblasten: **Granulozyten über 100.0000** (Neutrophyl, Metamyelozyten, Myelozyten, viele Segment), Blasten unter 5%
- Thrombozytose, Basophylie
- TdT 30%, CD10, CD19, **c-kit (CD117)** - Glivec

Chronische myelotische Leukämie (CML)

nur ein Teil der Zellreihe proliferiert
Zellanhäufung infolge ausbleibendem Apoptosis

Ph1 Kr: Alle: Granulozyten, Erythroid, Megakaryozyten, B-Zell Prekursors, **ABER dominiert bei Leukozyten**

Klinik: schleichender Beginn, Subfebrilität, Nachtschweiß
häufig banale Infekte
hämorrhagische Diathese
Splénomegalie: manchmal erste Symptom

- **DD:** leukaemoid Reaktion
- **Überleben:** 3-4 Jahren

Blutbild

alle Formen der Reifungsreife (kein Hiatus leucaemicus)

normochrome Anämie

Thrombozytenzahl sinkt, MIKROMEGAKARYOZYTEN
erhöhte Blutviskosität

Knochenmark graurotes, zellreiches (Granulozyten und
Megakaryozyten (Micromegakaryozyten) Prekursors)
Ausreifung zu Granulozyten ist erhalten

Chr. Phase: Blast unter 5%

Akzeleration: Linksverschiebung (Blasten:<20%)

Blasten Krise: $\geq 20\%$ Blasten: Übergang in eine sekundäre akute
Leukaemie

in späteren Stadien **Fibrose:** Punktio sicca

Milz: enorm vergrößert mit **Infarkten**, Perisplenitis
diffuse Infiltration in der roten Pulpa
Follikel komprimiert
Fibrose nach Bestrahlung und Antimetaboliten

Leber: vergrößert, graurot bis gelblich
Infiltration in den Sinusoiden und Portalfeldern

Lymphknoten: vergrößert, graurot

Prognose: langsam, Lebenserwartung einige Jahre
Akzeleretische Phase: Anaemie,
Myoblastenkrise schlechte Prognose: 70 % AML, 30 % ALL

CHEMOTHERAPIE-nicht wirksam, **c-kit** -Glivec (imatinib)
in chronische Phase: **KNOCHENMARK TRANSPLANTATION**

Neoplastische Läsionen

Leukämien - Leukosen

Definition: systemisierte (generalisierte) neoplastische Erkrankungen des Blutbildenden Systems
leukämische / aleukämische Form

Ausschwemmung der pathologischen Zellen ins periphere Blut

Klassifikation

nach dem **klinischen Verlauf** - akut / chronisch

nach dem **Differenzierungsgrad** der Zellen - unreif / reif

nach der **Zellart** - myelotisch / lymphatisch

Ätiologie und Pathogenese

virale Faktoren (HTLV-1) bei Tierleukosen nachgewiesen
beim Menschen T-Zell Leukämien und Lymphomen

ionisierende Strahlen: in Hiroshima, Strahlenunfällen,
Kernreaktordefekte
bei der Radiologen
nach Strahlenbelastung in der Gravidität
Erhöhung der Leukosefrequenz

Umweltfaktoren: Benzol, fenilbutason, chloramfenikol,
diaminobensidin etc

Nach Chemotherapie

Genetische Faktoren

familiäre Häufung

Kombination mit **Down-Syndrom** (20x), Chromosomenanomalien

Chronischen myelotische Leukose (CML)

Del. oder Transl. des **Chr. 22. (Philadelphia - Ph1)**

HLA-Antigen-System: in Japan kaum CLL

Häufigkeit und Altersverteilung

Mortalität: Männer: 8/100000, Frauen: 5,5/100000

Mortalitätsgipfel aller Leukosen zwischen 45. und 50. J.

CLL selten bei Negern, Chinesen und Japanern
häufig bei Weißen

konnatale- und Säuglingsleukosen AML - selten

Leukämien

1. SYSTEMISCHE AUTONOME PROLIFERATION

eines abnormen Zellstammes (Klones) der leukozytenbildenden Systeme

2. DIFFERENZIERUNGSBLOCKE

- Die neoplastischem Geschehen beteiligten Zellen weisen **unterschiedliche Reifegrade** auf: akute/ unreifzellige, chronische/reifzellige Leukämien
- **Zellausschwemmung** ins periphere Blut

Akute Leukämien

- Schnelle Ablauf
- Zytopenie, Panzytopenie
- Blutbild, Knochenmark: Blastzellen **über 20%**
- **Knochenmarkinsuffizienz**: Anämie, Fieber, Blutungen
- Knochenschmerzen und Schmerzen bei Presse
- Generalisierete Lymphadenopathie, Splenomegalie, Hepatomegalie
- ZNS: Kopfschmerzen, Durchbruch, epileptische Symptomen

LABtest

Anämie verschiedene

WBZ 50 % > 10.000/mm³
 20 % < 100.000/mm³

Selten : aleukaemische leukaemie (10%, Keine Blasts an Peripherie)

Blasts in Peripherie und Knochenmark

HIATUS LEUKAEMICUS(AKUT)

findet man oft nur Blasien und ein paar reife Granulozyten,
die Zwischenstufen fehlen

Thrombozyten < 100.000 / mm³

ZYTOCHEMISTRY

	<u>ALL</u>	<u>AML</u>
PAS	+	-
TdT	+ (95 %)	-(95%)
myeloperoxidase (M1-3)	-	+
Non Spec. Esterase NSE (M4-5)	-	+

TdT: terminale-deoxynucleotid-transferase

Akute myeloische Leukaemien - AML

- 15-39 Jahre (50J), Häufigkeit 15% (3,8/100.000/Jahr)
- **Blasten** (3-5 Nukleolus) an Peripherie und Knochenmark: azurophyl Granulation in Zytoplasma
- **Myeloperoxidase +, NSE+**
- **Auer-Stäbchen** (Zytoplasma, eosinophyl Stäbchen)
- **HIATUS LEUCAEMICUS**
- Nach Chemotherapie: 50-80% Remission
- 5-Jahres-Überlebensrate: 20-40%

Ungünstige Prognosefaktoren

- fortgeschrittenes Lebensalter (> 60 Jahre)
- ausgeprägte Leukozytose (> 100 000/ μ l)
- Nachweis „ungünstiger“ genetischer Merkmale der Tumorzellen.

FAB-Klassifikation

- Einteilungsschema der akuten Leukämien vorgeschlagen von der **F**rench-**A**merican-**B**ritish cooperative group
- unter Bezug auf Morphologie, zytochemische Färbbarkeit, Oberflächenantigene und biochemische Marker der jeweil. leukämischen Blasten
- **M 0-7 nach dem vorherrschenden Zelltyp**

FAB-Klassifikation	deutsche Bezeichnung	Morphologie	zytochemische, immunologische und biochemische Charakterisierung
myeloische Formen (M)	ca. 80% der akuten Leukämien im Erwachsenenalter [= ANLL = akute nichtlymphatische Leukämien]		evtl. weitere Subgruppierung durch monoklonale Antikörper gegen verschiedene Oberflächenantigene
M0	Myeloblastenleukämie mit minimaler myeloischer Differenzierung (AML)	große Blasten ohne sichtbare Granulation.	Peroxidase-negativ (oder < 5% positiv); myeloische Marker CD13, CD33, CD65
M1	Myeloblastenleukämie ohne Ausreifung (AML)	keine Zeichen granulozytärer Differenzierung, prominente Nucleoli, evtl. azurophile Granula und/oder Auer-Stäbchen	mindestens 3% der Blasten Peroxidase-positiv; unspezifische Esterase (+)
M2	Myeloblastenleukämie mit Zeichen der Ausreifung (AML)	Entwicklung bis zu Promyelozyten; Myelozyten, Granulozyten, Blasten und Promyelozyten zusammen > 50%; evtl. azurophile Granula und/oder Auer-Stäbchen	bis 64% der als leukämisch angesehenen Zellen Peroxidase-positiv (++); unspezifische Esterase (+)

M3 Untertyp : M3v („variant“)	Promyelozy- tenleukämie (APL)	Mehrzahl der Zellen mit charakterist. Granulation der Promyelozyten; z.T. gebündelte Auer-Stäbchen	65% (und mehr) der als leukämisch angesehenen Zellen Peroxidase-positiv (++); unspezif. Esterase (+)
M4 M4Eo	Myelomono- zytäre Leukämie (AMML)	granulozytäre u. monozytäre Differenzierungsstufen (Anteil jeder Reihe mindestens 20%) zusätzl. 5% Eosinophile	Peroxidase ++; unspezif. Esterase +
M5	Monozyten- leukämie (AMOL)	> 80% der als leukämisch angesehenen Zellen sind aus der monozytären Reihe	Peroxidase in monozytären Zellen negativ; unspezif. Esterase ++; Natriumfluorid-hemmbar (charakteristisch für monozytäre Elemente, für Beweis der M. immer erforderlich)
Subtyp A	Undifferen- ziert (Monoblaste n-leukämie)	große Blasten, prominente Nucleoli, großer Plasmasaum	
Subtyp B	weiter differenzier †	Ausreifung bis zu Monozyten (im peripheren Blut vorherrschend)	

M 6	Erythroleukämie (EL)	> 50% erythrozytäre Elemente (bei mehr als 10% eindeutig pathologischen Erythroblasten reicht ein Gesamtteil von 30%); evtl. mit Beteiligung der Granulopoese und Übergang nach M1, M2 oder M4	Peroxidase +; unspezif. Esterase +; PAS-Reaktion + (schollig)
M7	Megakaryoblastenleukämie	> 30% unreife, sehr polymorphe Megakaryoblasten mit schmalem Zytoplasma und dichtem Chromatin	immunzytolog. Nachweis von Glykoproteinkomplexen GPIIb/IIIa der Thrombozytenmembran

Prognose schlecht, Lebenserwartung 6-24 Monate

WHO-Klassifikation der AML - 2008

Kategorien	Leukämieformen
AML mit typischen zytogenetischen Veränderungen	<ul style="list-style-type: none">•AML mit t(8;21)(q22;q22); AML1/ETO•AML mit abnormen Knochenmarkeosinophilen und inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q22); CBFβ/MYH11•Akute Promyelozytenleukämie - AML M3 mit t(15;17)(q22;q11-12) (PML/RARa) - und Varianten•AML mit 11q23-(MLL-)Anomalien
AML mit multilineärer Dysplasie (mindestens 2 Linien betroffen)	<ul style="list-style-type: none">•AML mit vorausgegangener Myelodysplasie/myeloproliferativem Syndrom•De-novo-AML ohne vorausgegangenes Syndrom

**Therapieinduzierte AML und
therapieinduziertes
myelodysplastisches Syndrom
(MDS)**

- AML/MDS nach Gabe von Alkylanzien
- AML/MDS nach Therapie mit Topoisomerase-II-Inhibitoren
- AML/MDS nach sonstiger Chemo-/Strahlentherapie

AML ohne andere Einordnungsmöglichkeit

- AML, minimal differenziert (FAB M0)
- AML ohne Ausreifung (FAB M1)
- AML mit Ausreifung (FAB M2)
- Akute myelomonozytäre Leukämie (FAB M4)
- Akute monozytäre Leukämie (FAB M5a, b)
- Akute Erythroleukämie (FAB M6)
- Akute Megakaryoblastenleukämie (FAB M7)
- Akute Basophilenleukämie
- Akute Panmyelose mit Myelofibrose
- Myelosarkom/Chlorom

Für die Diagnosestellung werden \geq **20% Blasten im Knochenmark und/oder Blut verlangt.**

Morphologie

Blutbefunde: 45% **über 20 000/mm³**

22% verminderte Leukozytenzahl

Erythrozyten, Thrombozyten stark vermindert

Knochenmark und Knochen: anstelle Fettmark graurotes Mark (pyogen): Osteoporose, Mottenfraßähnliche Osteolysen subperiosteale Infiltration, Knochenneubildung

Milz meist nur wenig vergrößert, Schnittfläche diffus graurot, Verdrängung der Malpighischen Körperchen

Leber vergrößert, Struktur verwischt, Leukämiezellen vor allem in den Sinusoiden

Lymphknoten manchmal vergrößert, Schnittfläche graurot, Struktur aufgehoben

Lungen: Verbreitung der Septen: alveolo-kapillarer Block

Magen-Darm-Trakt: Auftreibungen, Exulzerationen
(Peyersche Plaques)

Meningeosis leukaemica: diffuse oder herdförmige
Infiltration der weichen Hirnhäute

Gehirn, Nieren: Infiltrate

Genitalorganen: Priapismus

Solid Tumor: selten: Granulozytische Sarkom (Chlorom)

Komplikationen: hämorrhagische Diathese, subseröse,
submuköse petechiale oder flächenhafte Blutungen, oft
tödliche intrakranielle **Blutungen**,
verminderte **Infektabwehr**, bakterielle und virale Infekte,
häufig Pilzinfektionen

Hyperurikämie: bei massiver Chemotherapie, **Uratinfarkt**
Niere und Urolithiasis, Oligurie, Urämie

Akute lymphoblastische Leukaemien

Precursor B und T lymphoblastische Lymphom

- Kinder, junge Erwachsene
- NOTCH1 Gen: T Zell ALL, *c-myc*
- **Lymphoblasten:** (*preB* (CD19,20): Kinder: Mediastinum / *preT* (CD3) Zellen)
(grob granulierte Chromatin, 1-2 Nucleoli, May-Grünwald- Giemsa, **PAS+** Granulation in Zytoplasma)
- **TdT** (terminal dezoxi-nucleotidil transferase) in 95% positive, myeloperoxidase- und chlorazetatesterase negativ

Blutbild: Lymphoblastose mit Leukämie, Anämie, Thrombozytämie

Knochenmark: über 25% Blastzellen

Milz: gering vergrößert

Leber: Infiltration der Portalfelder

Thymus: bei T-ALL (Tonsillen und Lymphknotenschwellung) vergrößert

Meningeosis leucaemica - Quelle für Rezidive

Prognose ungünstig, behandelt bis zu Vollremission

Überlebenszeit durch Chemotherapie auf mehrere Jahren gestiegen

Lympha- -tische Formen (L)	ca. 20% der akuten Leukämien im Erwachsenenalter; klinisch relevant ist die immunologische Klassifizierung		weitere Subgruppierung durch monoklonale Antikörper gegen verschiedene Oberflächenantigene
L1	Lympho- blasten- leukämie (häufiger bei Kindern) (ALL)	einheitliches Bild kleiner Zellen mit schmalen Zytoplasmasaum u. regelmäßigen, manchmal gekerbten Kernen, meist ohne Nucleoli; evtl. Vakuolen im Zytoplasma	unter dem morpholog. Bild von L1 u. L2 verschiedene Subtypen vorkommend (alle TdT u. meist auch grobschollig PAS-positiv) Common-ALL (C-ALL): Ia-Antigen positiv C/T-ALL: zusätzlich T-Antigen positiv Prä-T-ALL: T-Antigen positiv
L2	Lympho- blasten- leukämie (ALL)	heterogenes Bild großer Zellen mit mehr oder weniger großem Zytoplasmasaum und unregelmäßigen, oft gespaltenen Kernen mit großen Nucleoli; evtl. Vakuolen im Zytoplasma (gering)	T-ALL: T-Antigen u. Erythro- zytenrosettenbildung positiv; in 90% der T-Antigen-positiven auch saure Phosphatase positiv (paranukleär)
L3	Lympho- blasten- leukämie (ALL) (Burkitt- Typ der ALL)	einheitliches Bild großer Zellen mit stark basophilem Zytoplasma und regelmäßigen rund-ovalen Kernen mit deutlichen Nucleoli; meist auffällige Vakuolen im Zytoplasma	Eigenschaften von B-Lymphozyten (B-ALL): HLA-DR-Antigen und Oberflächenimmunglobuline nachweisbar PAS-Reaktion und TdT-Aktivität negativ

PAS = Perjod-Säure(Acid)-Schiff-Reaktion (Glykogen-Nachweis); TdT = terminale Desoxynucleotidyl-
Transferase (terminaler Nucleotidyltransferase); T-Antigen = T-Zell-Markierung

Chronische lymphatische Leukämien

SCLL

- Über 50 Jahren
- 95% **B-Zellen, reife B-Zell Markers** (CD19, 20, κ , λ , IgM, IgD, CD5 kann auch sein - T-Zell Marker)
- **Indolent**, intercurrent Infektionen
- 6 Jahre lange Überleben

Chronische lymphatische Leukämien (CLL) - Small cell lymphocytic Lymphom (SCLL)

Häufigkeit 35%

Klinik: Beginn meist nicht sicher feststellbar

Erkrankung im höheren Lebensalter, hartnäckige Infekte

Morphologie:

Lymphknoten beträchtlich vergrößert, miteinander verbacken
histologisch diffuse Durchsetzung mit lymphozytisches
Lymphom

Blutbild: Lymphozytose: kleine-mittelgroße, meist B
Lymphozyten

mechanische Labilität im Ausstrich - zerquetschte
Kernreste = **Gumprecht-Kernschatten**

Anämie wegen Verdrängung oder Autoimmunhämolyse

Thrombozytopenie - hämorrhagische Diathese

Hypogammaglobulinämie

Vereinzelt Chromosomenveränderungen

Knochenmark: graurote Infiltrate

Milz: vergrößert aber kleiner als bei CML

Leber: vergrößert, plumprandig - sichtbare
Periportalfelder-Infiltrate

Prognose besser als bei anderen Leukosen

Haarzellenleukämie

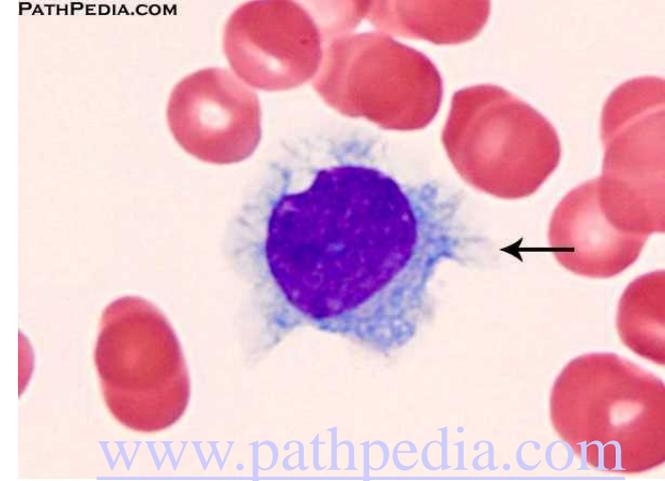
3% aller Leukämien des Erwachsene
seltene, langsam fortschreitende lymphoproliferative
Erkrankung

zu den niedrigmalignen lymphozytischen **Non-Hodgkin-Lymphomen** zählt

Haarzellen: strahlige, pseudopodienartige Ausläufer

Monoklonales Rearrangement

BRAF-Onkogen (V600E position) - BRAF- Inhibitoren



Klinik

- Lymphknotenschwellungen, Milz-Leber-Vergrößerung
- Anämie mit Thrombozytopenie
- Haut- und Knochenmarkinfiltrate aus lymphozytenähnlichen Zellen
-
- „hairy cells“, enthalten **Tartrat-resistente saure Phosphatase**
- Symptome: Abdominalschmerzen (Splénomegalie)
- rezidivierende Infektionen
- Leistungsschwäche, Erythema nodosum

Leukämie

Pathologie im allgemeine

- Knochenmark (rote Pulpa)
- Periferische Abstrich
- Splenomegalie AML+ALL kleiner
 CML+CLL ausgeprägt
- Lymphknoten-Vergrößerung
- Hepatomegalie: lymphoid: periportal,
 myeloid: diffuse
- Sekundäre Läsionen

Splenomegalie

- **Massive (>1000 g)**
 - **Chronische myeloproliferative Krankheiten (CML, MF)**
 - **CLL**
 - Haarzellige Leukämie
 - Lymphomen
 - Malaria
 - M. Gaucher
 - Primer Milztumoren

- **Mäßiggradige (500-1000 g)**
 - Chronische Hyperämie
 - **ALL, AML**
 - Hereditär Sphaerozytose
 - Thalassaemia major
 - Autoimmun hämolytisches Anämie
 - Amyloidose
 - M. Niemann-Pick
 - Langerhans Histiozytose
 - Chronische Splenitis (infektiöse Endokarditis)
 - Tuberkulose, Sarkoidose, Typhus abdominalis
 - Metastasen

- **Leichte (<500 g)**
 - Akute Splenitis
 - Akute Hyperämie
 - Mononucleosis infectiosa
 - Akute Fieber (Sepsis, SLE, intraabdominale Entzündungen)