

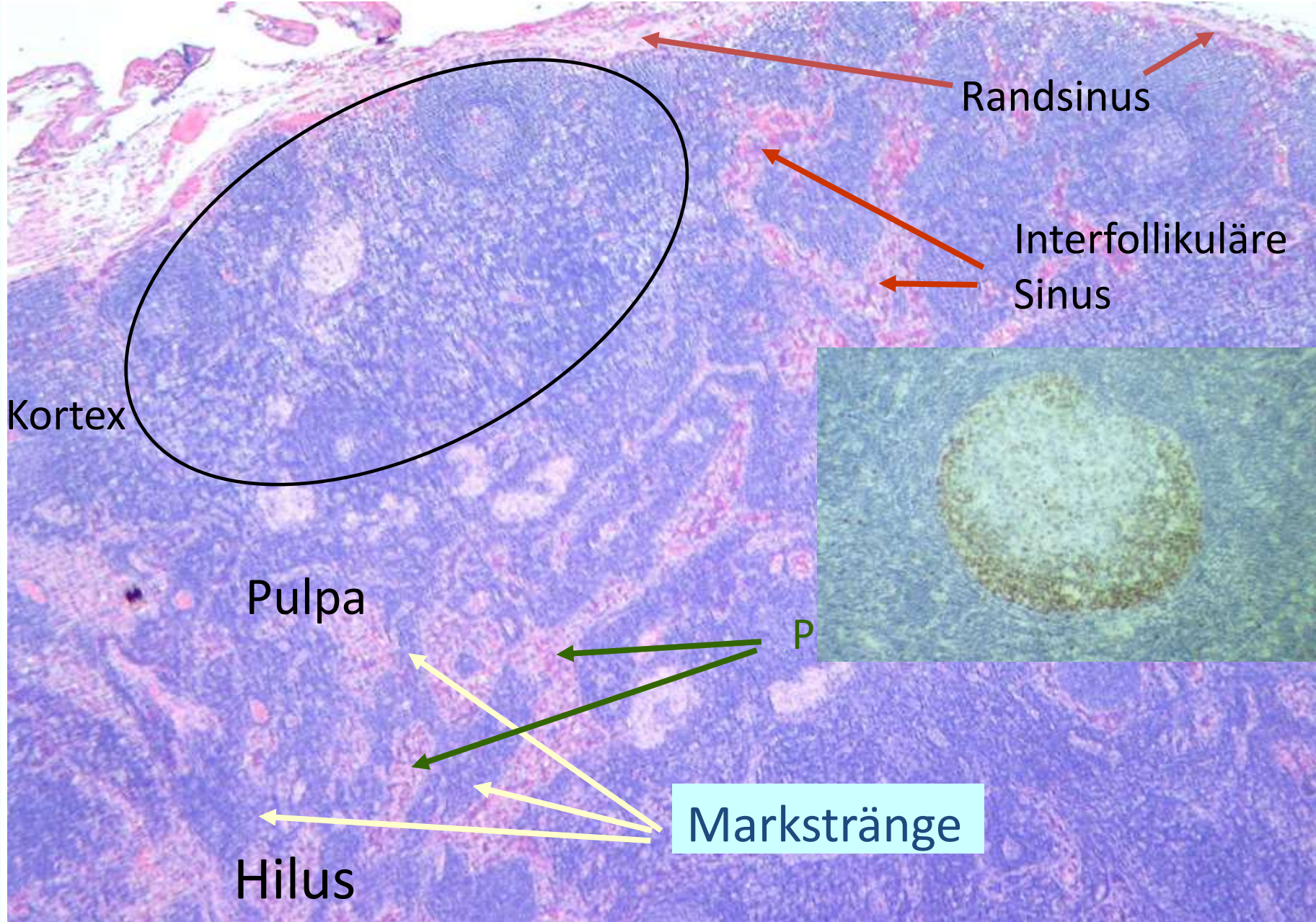


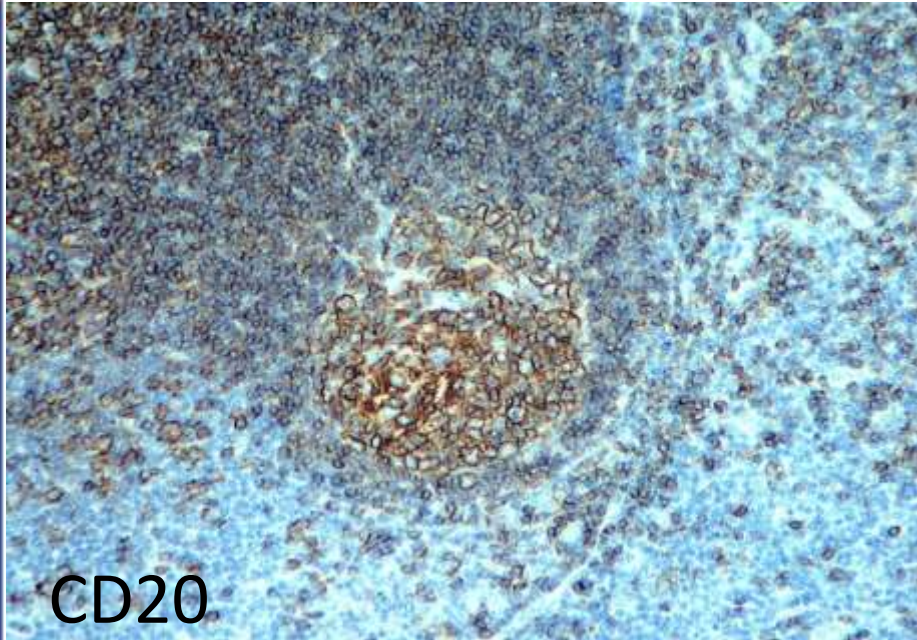
Hämatopathologie Vorlesungen

Dr. med. habil. András Kiss
Ph.D., D.Sc.

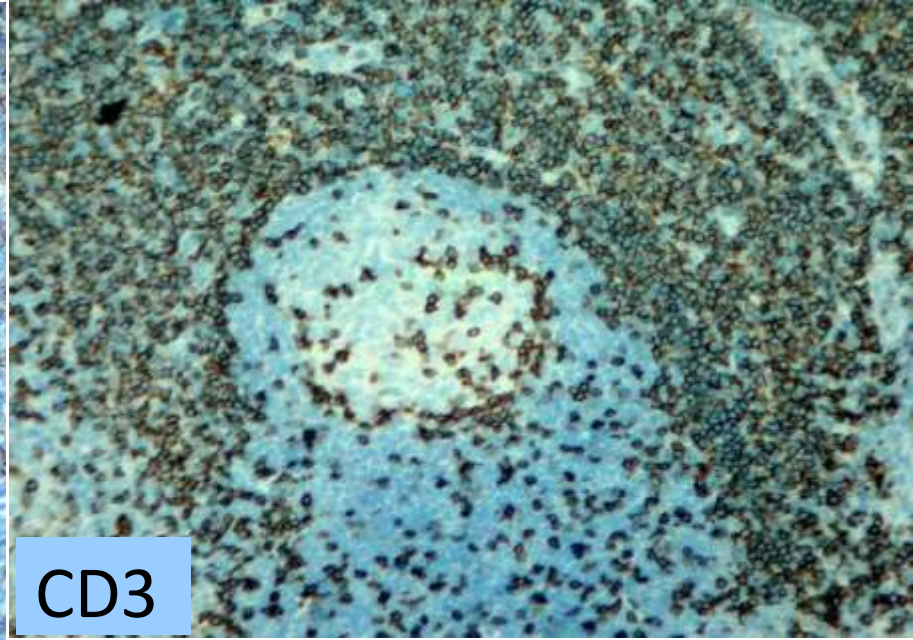
*250 Jahre EXZELLENZ
in medizinischer Lehre,
Forschung & Innovation
und Krankenversorgung*

2021/2022 Herbstsemester



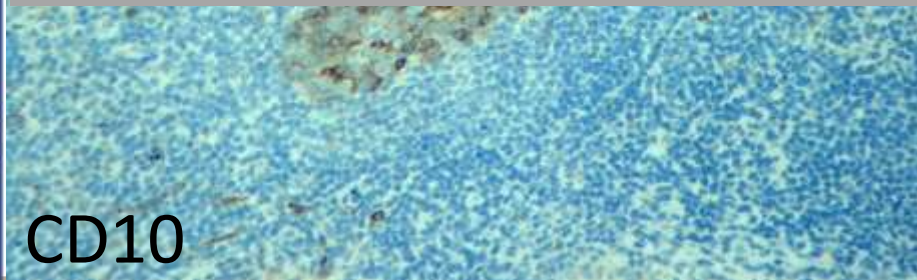


CD20

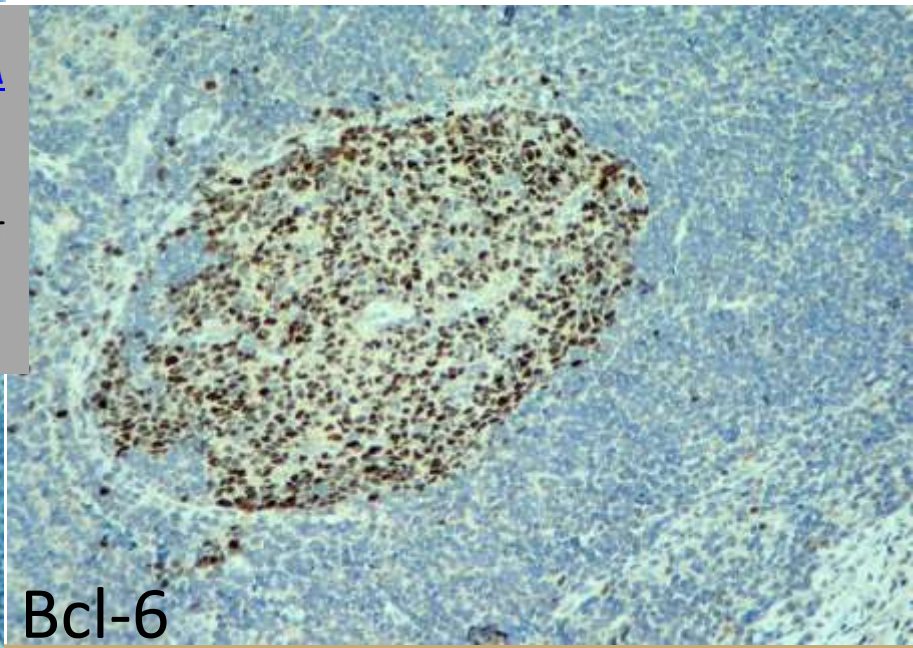


CD3

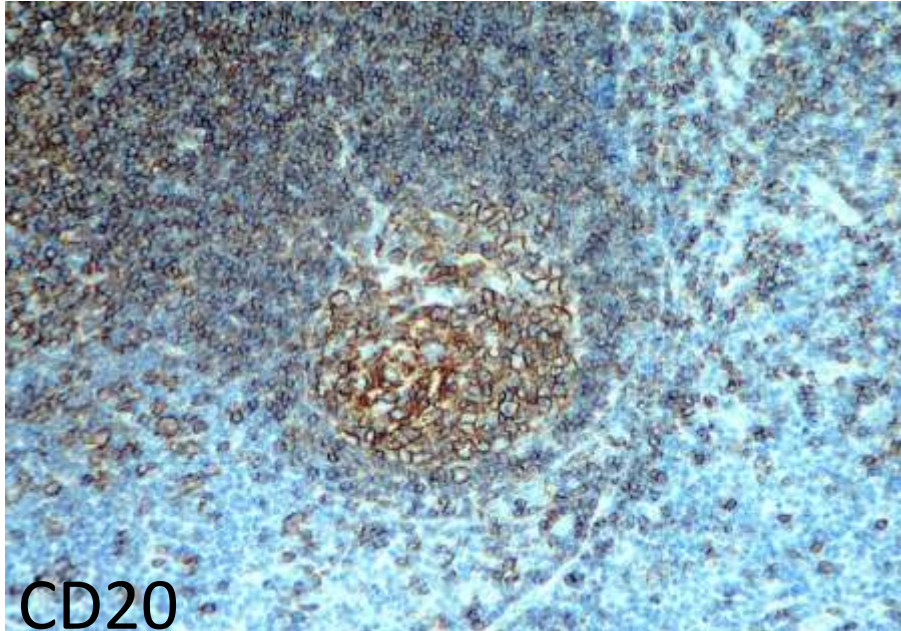
CD10: A cell surface [enzyme](#) with neutral metalloendopeptidase activity. CD10 is also known as [CALLA](#) ([common acute lymphocytic leukemia antigen](#)). It serves as a marker for the common form of ALL ([acute lymphocytic leukemia](#)) as well as for [Burkitt lymphoma](#) and follicular germinal center lymphoma. CD10/CALLA is normally present on the surface of early lymphoid cells as well as on a number of other types of normal cells, such as especially cells in the kidney.



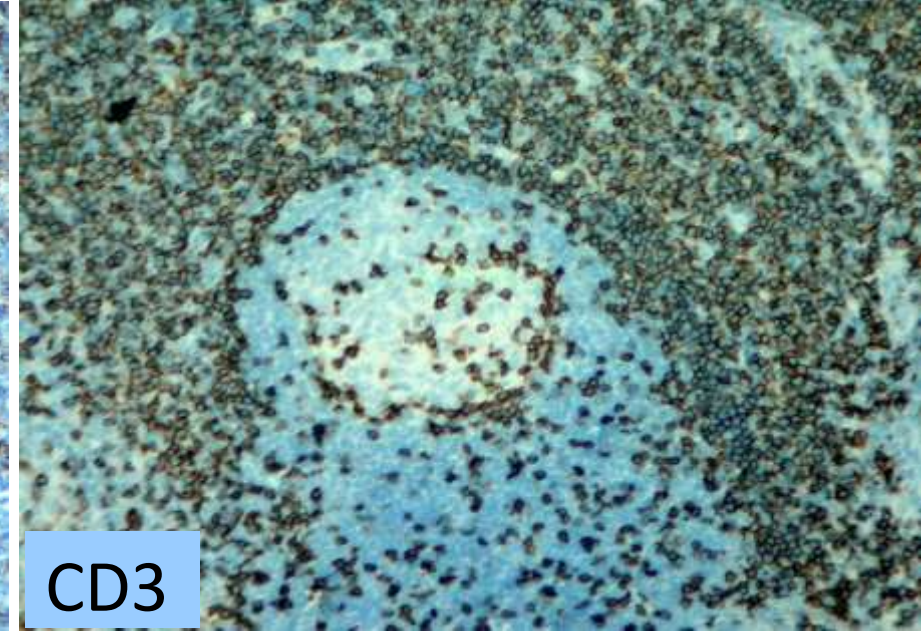
CD10



Bcl-6



CD20



CD3

CD21 is expressed strongly on mature B cells, follicular dendritic cells and weakly on immature thymocytes and T lymphocytes. **In B-cell ontogeny, CD21 appears after the pre-B-stage**, is maintained during peripheral B-cell development and is **lost upon terminal differentiation into plasma cells**. CD21 expression is also gradually lost after stimulation of B cells in vitro. CD21 functions as receptor for C3d, C3dg and iC3b Complement components, for EBV and for IFN α . CD21 binds to CD23 and associates with CD19, CD81 and Leu13 to form a large signal-transduction complex involved in B cell activation.

CD21

=C3d-R

CD23, also known as Fc epsilon RII, or Fc ϵ RII, is the "low-affinity" [receptor](#) for [IgE](#), an [antibody](#) isotype involved in [allergy](#) and resistance to [parasites](#), and is important in regulation of IgE levels. Unlike many of the antibody receptors, CD23 is a C-type [lectin](#). **It is found on mature B cells, activated macrophages, eosinophils, follicular dendritic cells, and platelets.**

There are two forms of CD23: CD23a and CD23b. CD23a is present on follicular B cells, whereas CD23b requires [IL-4](#) to be expressed on [T-cells](#), [monocytes](#), [Langerhans cells](#), eosinophils, and macrophages



CD23=C3b-R

The B-cell transcription factors BSAP, Oct-2, and BOB.1 and the pan-B-cell markers CD20, CD22, and CD79a are useful in the differential diagnosis of classic Hodgkin lymphoma.

Browne P1, Petrosyan K, Hernandez A, Chan JA.

Author information

Abstract

Even with routine immunohistochemical evaluation, distinguishing classic Hodgkin lymphoma (CHL) from diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) or anaplastic large cell lymphoma (ALCL) can be difficult. In these cases, the transcription factors (B cell-specific activator protein [BSAP], octamer-binding transcription factor 2 [Oct-2], and B-cell Oct-binding protein 1 [BOB.1]) and the pan-B-cell markers (CD20, CD22, and CD79a) may aid in clarifying the diagnosis. In 57 cases of CHL, 5 cases of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL), and 33 cases of non-Hodgkin lymphoma (25 DLBCL and 8 ALCL) we found the transcription factor phenotype BSAP+ and either Oct-2- or BOB.1- to be predictive of CHL; BSAP+/Oct-2+/BOB.1+ was predictive of NLPHL or DLBCL, while BSAP- was predictive of ALCL. Expression of all 3 pan-B-cell markers was seen only in NLPHL and DLBCL; positivity for a single B-cell marker was present only in CHL. Thus, together, the transcription factors and pan-B-cell markers might be useful in the differential diagnosis of CHL.

H. Stein et al. Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription

BOB-1= IgH-Tr-F

OCT-2=IgH-Tr-F

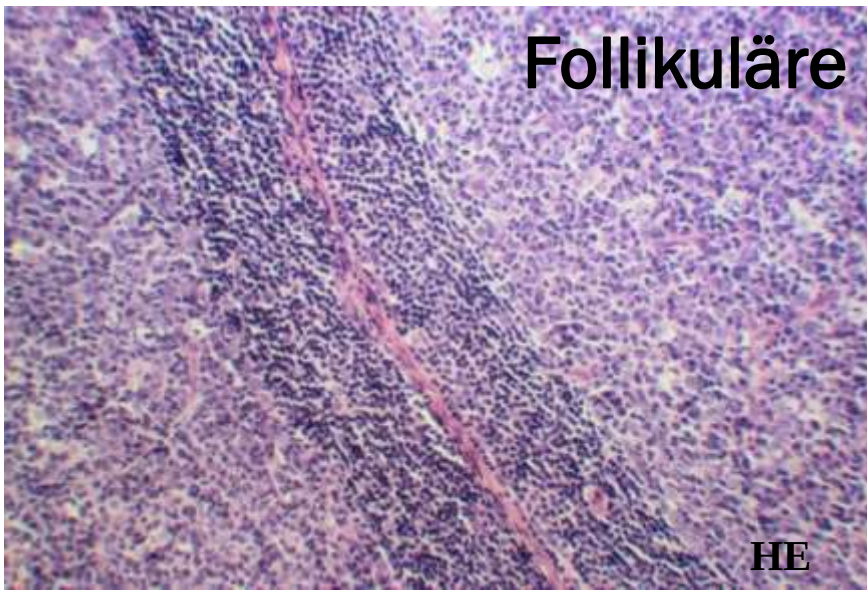


Follikuläre Hyperplasie

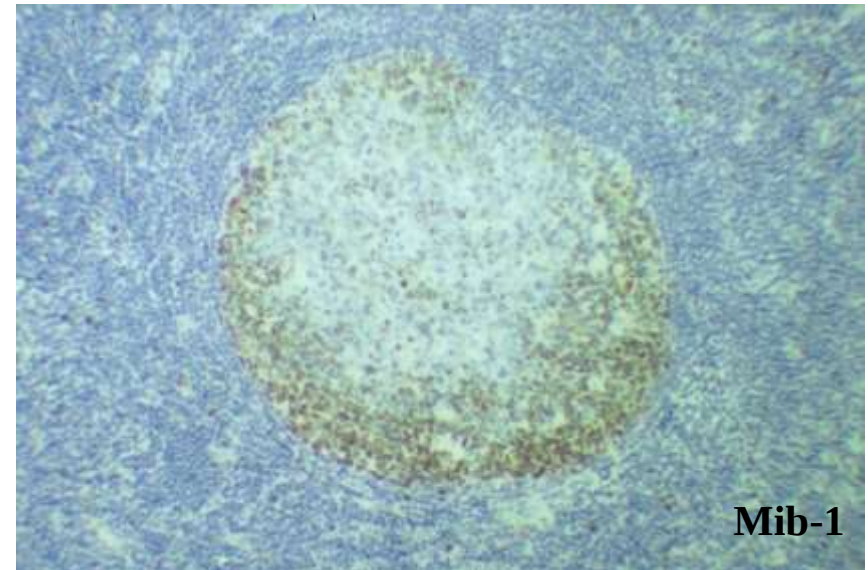
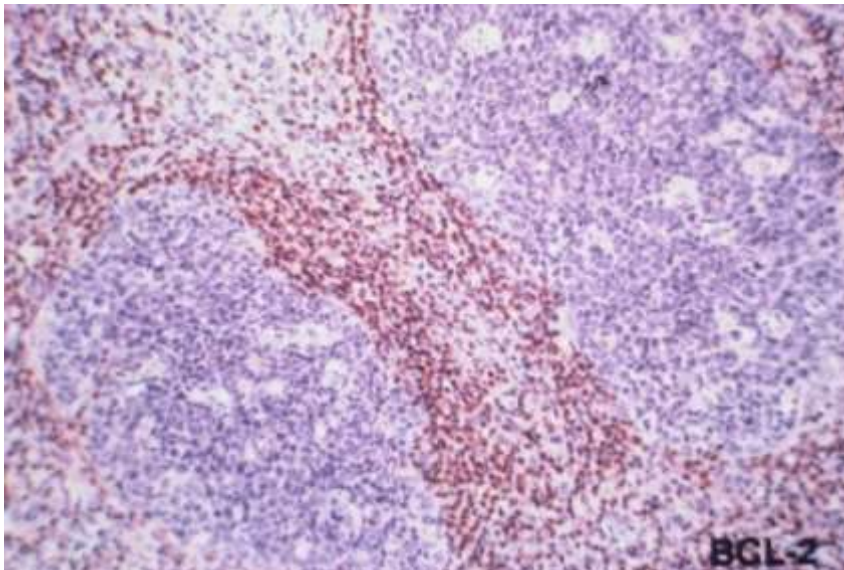
- morphologisches Äquivalent für humorale Immunreaktion
- Vermehrung / Vergrößerung von sekundären Follikeln, die sich über den ganzen Kortex samt Parakortex ausdehnen
- Zonale Zuordnung (Keimzentrum vs Mantelzone)
 - „ „ von ZZn / ZBn (dunkle und helle Zonen)
- Sternhimmelbild
- hohe Proliferationsrate bleibt erhalten
- Keimzentrumzellen exprimieren die Apoptose-hemmenden BCL-2 Proteine,
- vergesellschaftet mit der Vermehrung von polyklonalen Plasmazellen in den Pulpazonen
- Bei richtig starker Hyperplasie können sich die Follikeln
- bis auf die Markstränge ausbreiten
- Diff.Diagnose: follikuläres Lymphom



Follikuläre



Hyperplasie



Parakortikale Hyperplasie

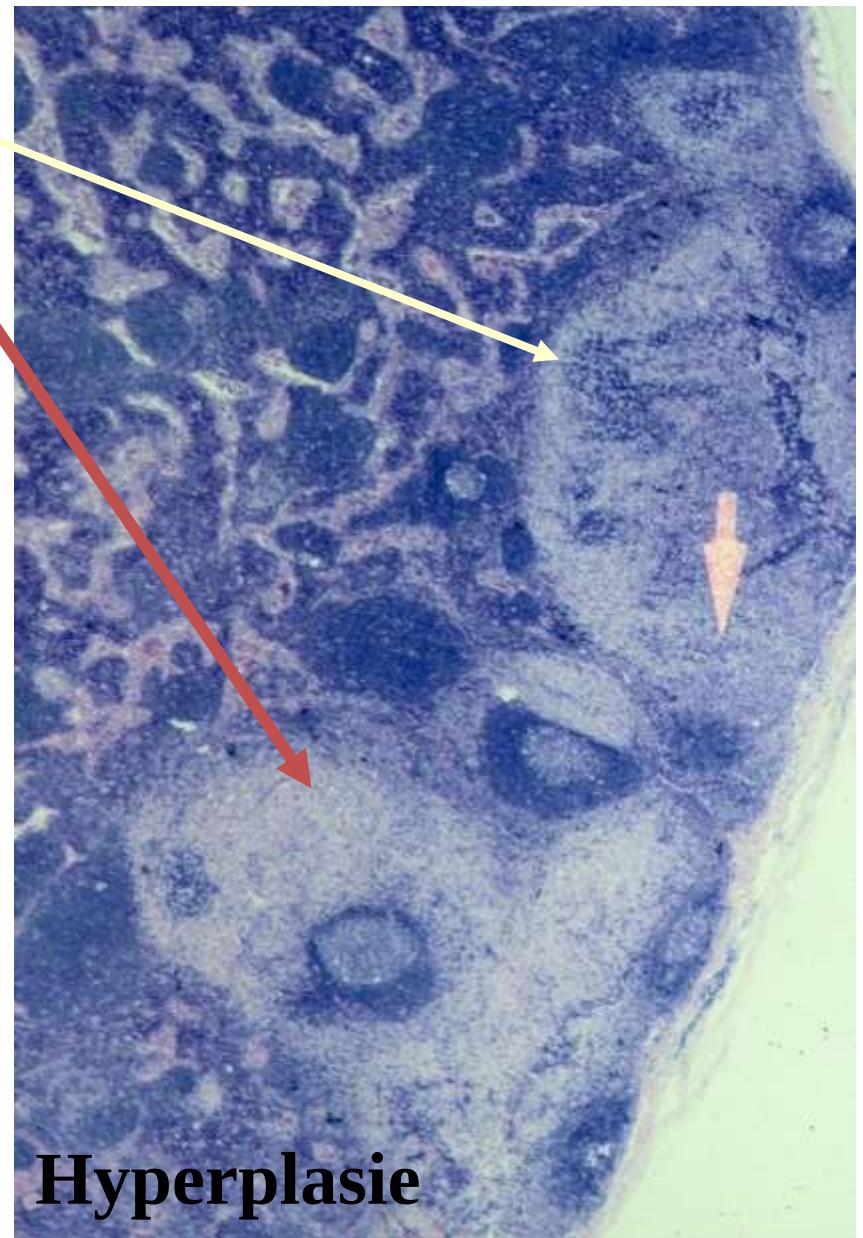
- morphologische Veränderung bei einer zellulären Immunreaktion,
 - Virusinfektion
 - Abflußgebiet von juckenden Hauterkrankungen (Ekzem),
 - Zustromgebiet von kutanem T-Zell Lymphom, etc.
- Vermehrung der Bestandteile in der T-zone
 - CD3+er T-Zellen,
 - epitheloider Venolen,
 - interdigitierender Retikulumzellen ('flockige Erscheinung')
 - Makrophagen mit phagozytiertem Melaninpigment
- Tertiärknötchen
 - Dermatopathische Lymphadenitis
 - ist vom frühen regionalen Lymphknotenbefall des kutanem T-zell Lymphom abzugrenzen (PCR Test für TCR γ -Gen Umordnung)



Tertierknötchen



Parakortikale



Hyperplasie



Sinushistiozytose

- Die erste Abwehrreaktion gegen nicht körpereigenen Substanzen spielt sich in den Rand-, interfollikulären - und Pulpasinus ab.
- Es wird von eingeschwemmten partikulären und lipoiden Substanzen hervorgerufen.
- In LLN im Abflußgebiet von

- Infektionsherden,
- Zerfallbezirken,
- staubexponierten Organen,
- Karzinomen.

Verbreitung von Sinus

Vermehrung von Sinuswandzellen

Vermehrung von Sinus Histiozyten /Makrophagen

reife Sinushistiozytose

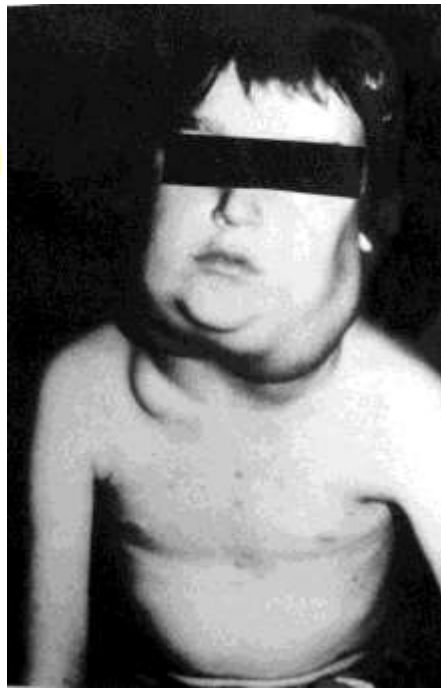
+ Vermehrung von monozytoiden B-Zellen

unreife Sinushistiozytose

wenige Bedeutung (Diff.Dg.: LN Vergrößerung)

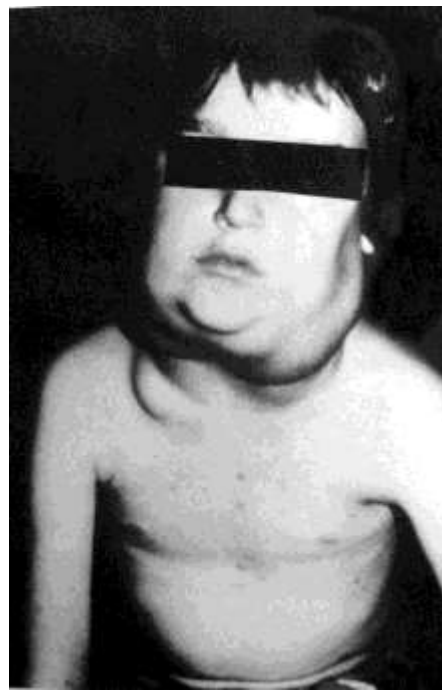


Rosai-Dorfman (RD) Sinus-Histiozytose mit massiver Lymphadenopathie

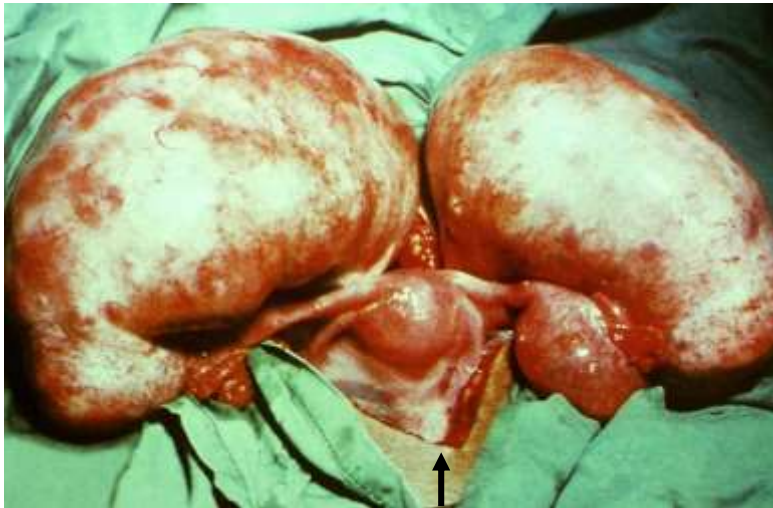


- Entsteht in Jugendalter
- bilaterale, riesige, deformierende LNN
Vergrößerung am Hals, die täuschend
ähnlich dem tumorösen LN-Befall ist
- ganz selten kann das Weichgewebe
auch betroffen sein

Rosai- Dorfman (RD) Sinus- Histiozytose mit massiver Lymphadeno- pathie



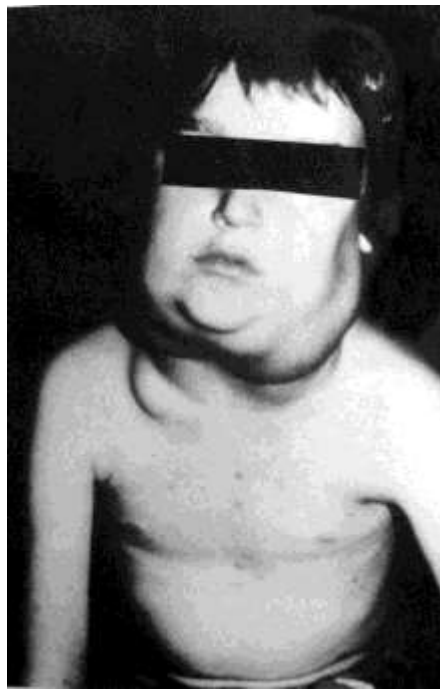
- Entsteht in Jugendalter
- bilaterale, riesige, deformierende LNN Vergrößerung am Hals, die täuschend ähnlich dem tumorösen LN-Befall ist
- ganz selten kann das Weichgewebe auch betroffen sein



Burkitt Lymphom →

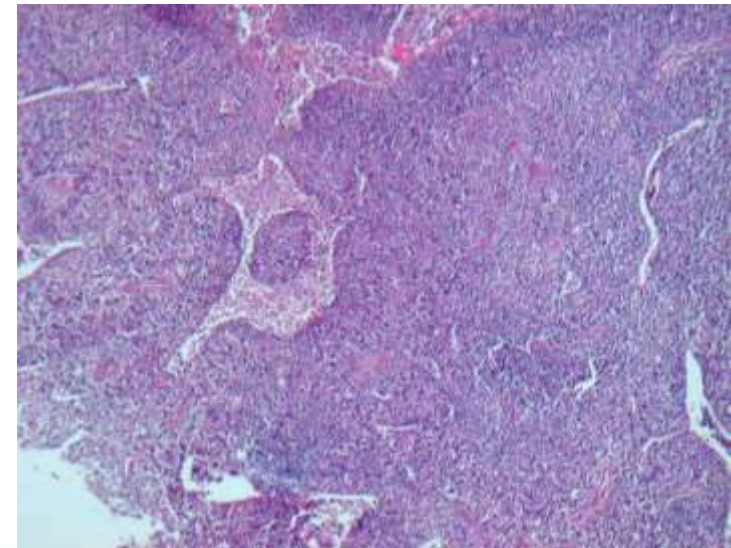


Rosai-Dorfman (RD) Sinus-Histiozytose mit massiver Lymphadenopathie

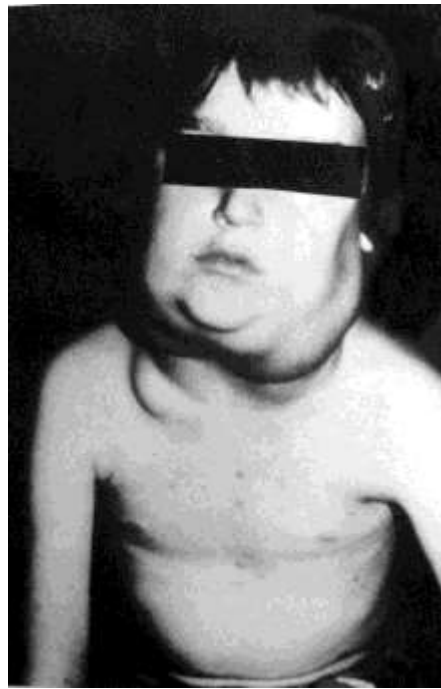


- Entsteht in Jugendalter
- bilaterale, riesige, deformierende LNN Vergrößerung am Hals, die täuschend ähnlich dem tumorösen LN-Befall ist
- ganz selten kann das Weichgewebe auch betroffen sein
- polyklonale Hypergammaglobulinämie
- lange Dauer
- guter Allgemeinzustand (relatives Wohlbefinden)
- Ein spontaner Rückgang

- Tumorverdacht - Biopsie
- pathognomonische Pathomorphologie
- obwohl sich LLN in Sinus und lymphatisches Gewebe gliedern, ist das Parenchyma verwischt,
- Riesige Erweiterung der Sinus vollgepackt mit CD68+en Histiozyten

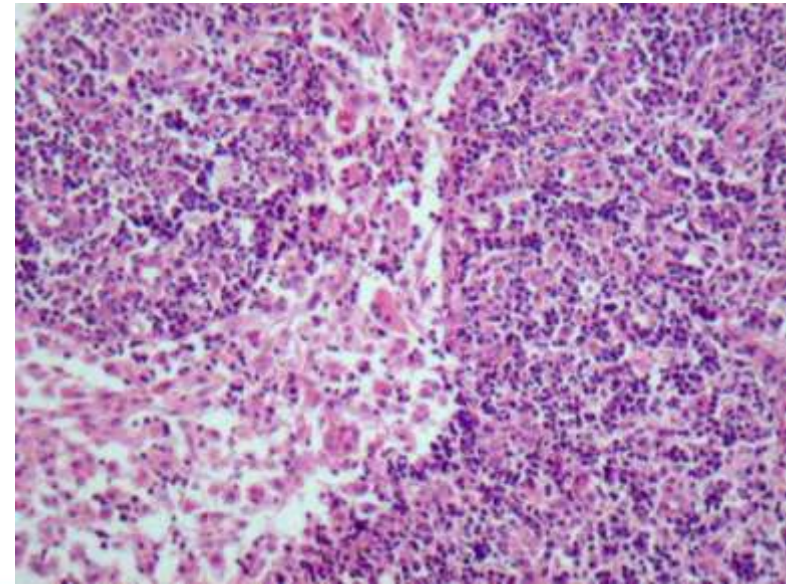


Rosai-Dorfman (RD) Sinus-Histiozytose mit massiver Lymphadenopathie



- Entsteht in Jugendalter
- bilaterale, riesige, deformierende LNN Vergrößerung am Hals, die täuschend ähnlich dem tumorösen LN-Befall ist
- ganz selten kann das Weichgewebe auch betroffen sein
- polyklonale Hypergammaglobulinämie
- lange Dauer
- guter Allgemeinzustand (relatives Wohlbefinden)
- Ein spontaner Rückgang

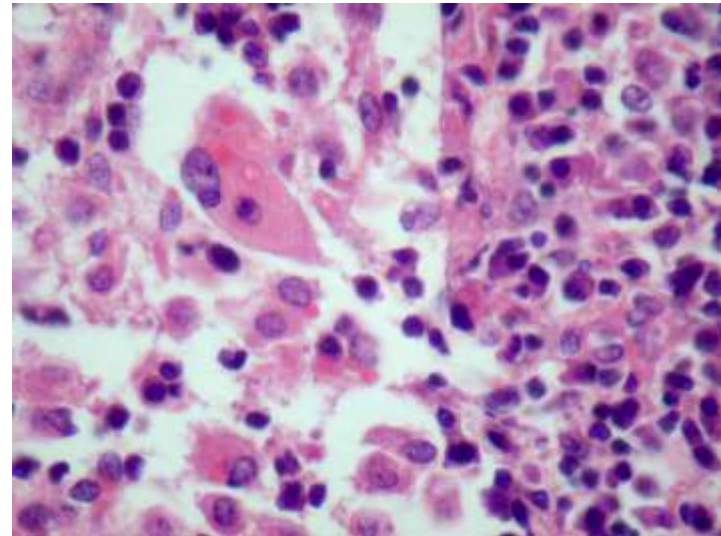
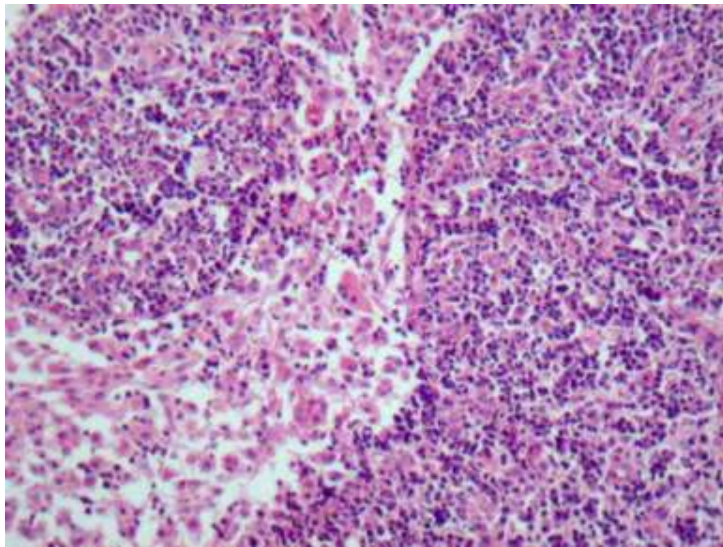
- Tumorverdacht - Biopsat
- pathognomische Pathomorphologie
- obwohl sich LLN in Sinus und lymphatische Gewebe gliedern, ist das Parenchyma verwischt,
- Riesige Erweiterung der Sinus vollgepackt mit CD68+en Histiozyten
- Erscheinung von Hämophagozytose (eigene Lymphozyten & rote Blutkörperchen werden gefressen: Lympho -/ Erythrophagozytose. Ungeklärte Etiologie



Rosai-Dorfman (RD) Sinus-Histiozytose mit massiver Lymphadenopathie



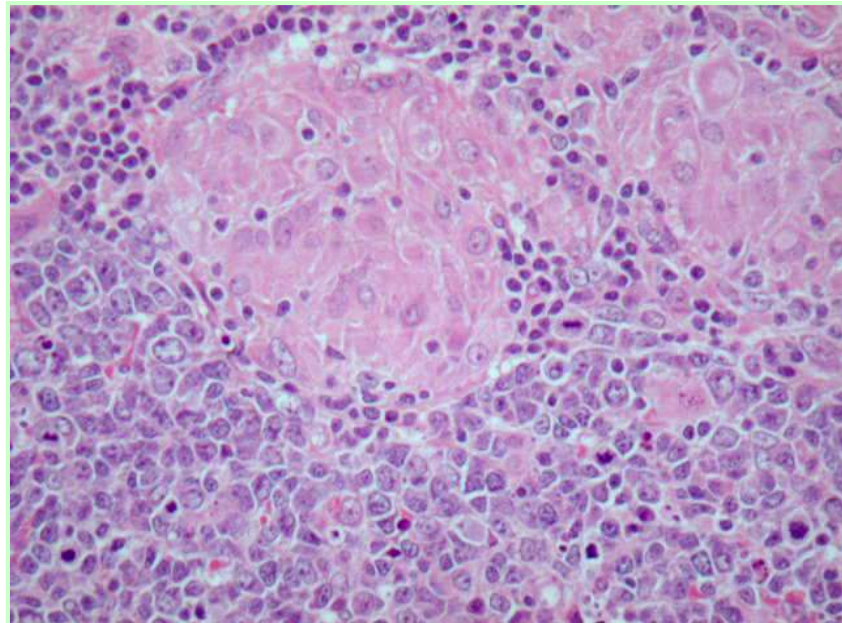
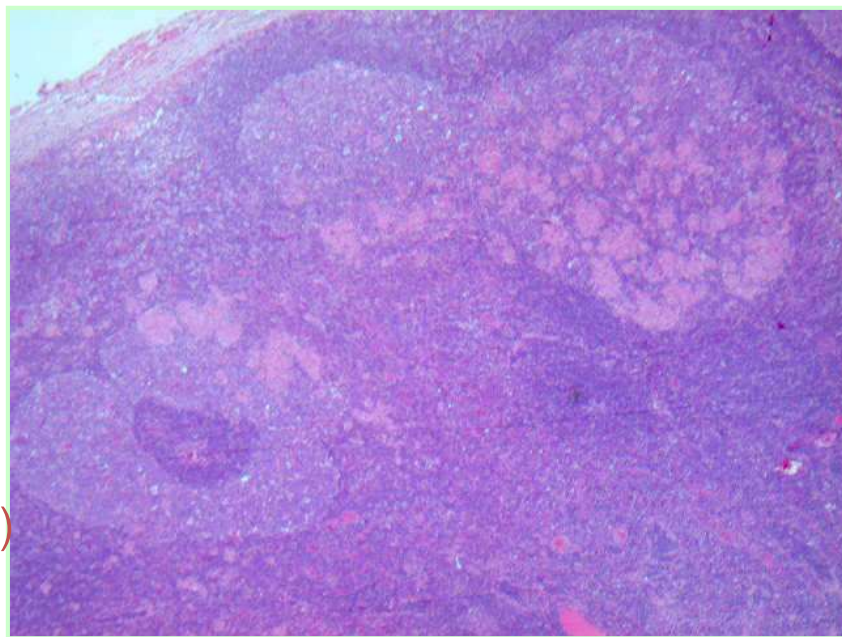
- Entsteht in Jugendalter
- bilaterale, riesige, deformierende LNN Vergrößerung am Hals, die täuschend ähnlich dem tumorösen LN-Befall ist
- ganz selten kann das Weichgewebe auch betroffen sein
- polyklonale Hypergammaglobulinämie
- lange Dauer
- guter Allgemeinzustand (relatives Wohlbefinden)
- Ein spontaner Rückgang



Piringer - Kuchinka

(Toxoplasma – Lymphadenitis)

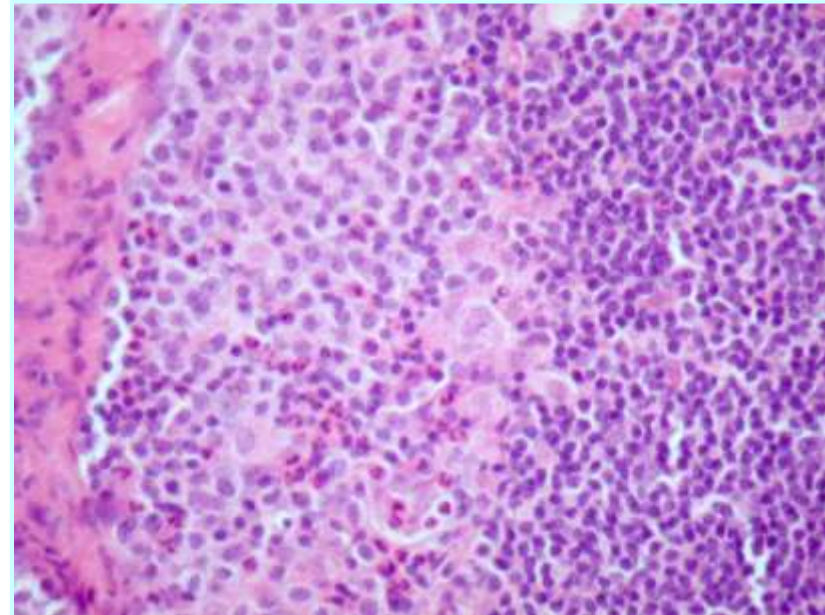
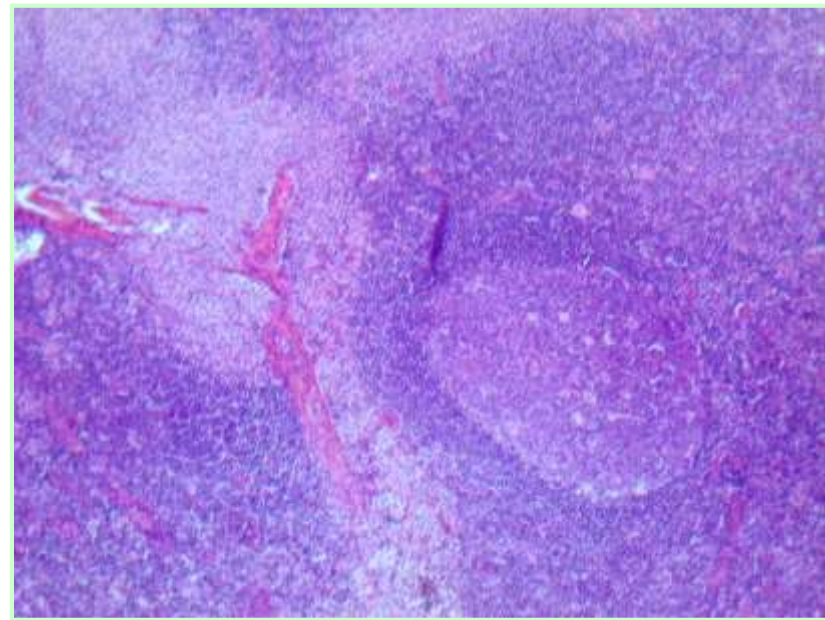
- die häufigste Lymphadenitis
- hervorgerufen von Toxoplasma gondii (Protozoon in Verdauungssystem der Katze)
- Das Agens wird oral aufgenommen (meist durch Verzehren von rohem Fleisch)
- unilaterale, häufig zervikale, schmerzlose Vergrößerung und Verhärtung von LKN
- **Massive follikuläre Hyperplasie**
- kleinherdige Ansammlung von Epithelioidzellen ohne käsige Nekrose, auch die Follikeln werden betroffen,
-

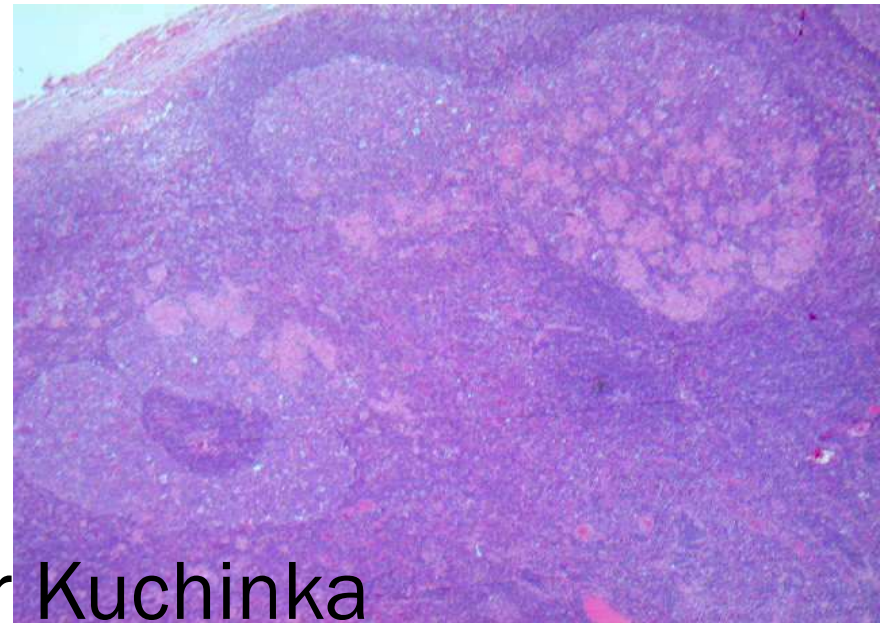
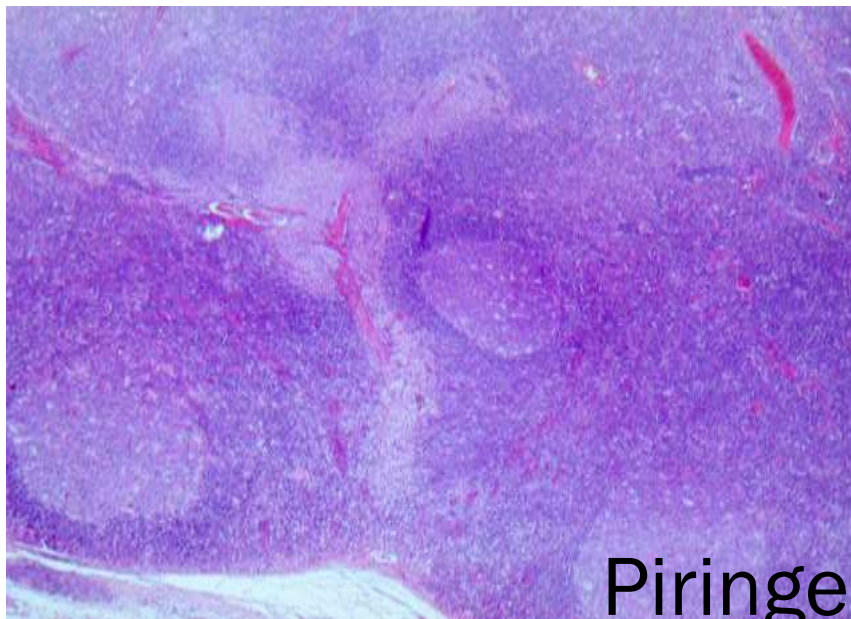


Piringer - Kuchinka

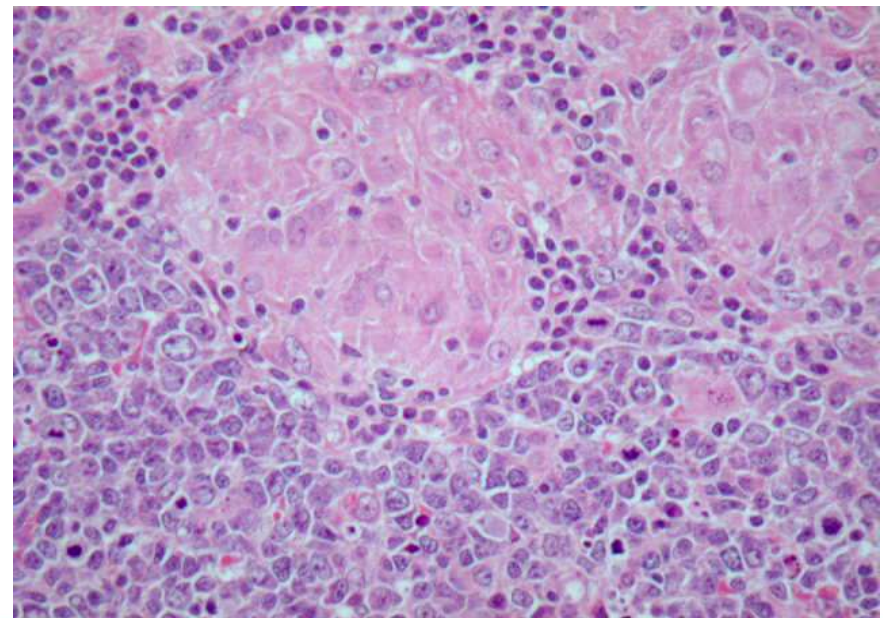
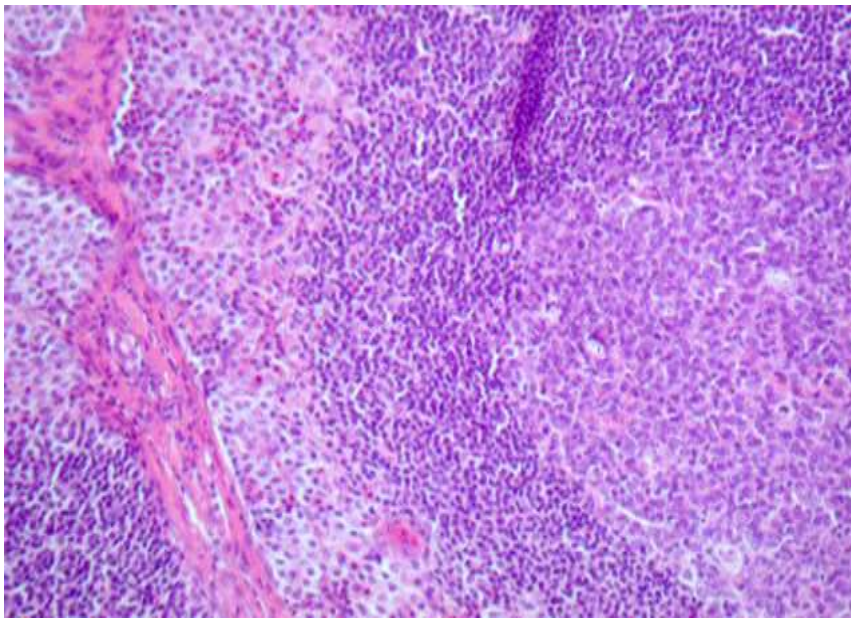
(Toxoplasma – Lymphadenitis)

- die häufigste Lymphadenitis
- hervorgerufen von Toxoplasma gondii (in Verdauungssystem der Katze)
- Das Agens wird oral aufgenommen (meist durch Verzehren von rohem Fleisch)
- unilaterale, häufig zervikale, schmerzlose Vergrößerung und Verhärtung von LKtN
- Massive follikuläre Hyperplasie
- kleinherdige Ansammlung von Epithelioidzellen ohne käsige Nekrose, auch die Follikeln werden betroffen,
- Hyperplasie von monozytoiden B-Zellen (Gedächtnis B-Zellen)





Piringer Kuchinka



Abszedierende retikulo-histiozytäre Lymphadenitis – Katzenkratz Krkht.

Bartonella henselae

- Große, **landkartenähnliche, unregelmäßige Nekrosenherde** mit zerfallenen neutrophilen Granulozyten sind von einzelnen, ordentlich, palisadenartig abgelagerten Histiozyten umschlossen
- Unspezifische follikuläre Hyperplasie

Pathomorphologie ist die gleiche gegen verschiedene bakterielle Erreger und ist von der folgenden geprägt:



Abszedierende retikulo-histiocytäre Lymphadenitis

Die induzierende Noxen sind vielfältige, im Folgenden aufgeführte, bakterielle Erreger

Krankheit	Erreger	Befallen LKN	Klinisches Leitsymptom	Prädisposition
Pseudotuberkulöse Lymphadenitis	Yersinia Enterocolica	Mesenteriale - ileozökale	ahmt Appendizitis nach	Knabe
Katzenkratz- krankheit	Bartonella henselae (Afipia felis)	Regionale LKN (oft obere Glied- maßen)	Schmerzhafte LKNschwellung	Jugendliche, Katzenfreude
Lymphogranuloma Venereum	Chlamydia lymphogranulo- matis	Inguinale LKN	Geschlechtskrankheit (STD) LKN Schwellung	Promiskuität
Brucellosis (Malta Fieber)	Bucella melitensis Brucella abortus Brucella suis	Regionale LKN obere und untere Extremitäten	Fieberhafte Allgemeinerkrankung LKN Schwellung	Rohe(s) Milk/Fleisch Tierphleger für die Ziegen, Rinder und Schweine
Tularämia (Hasenpest)	Pasteurella (Francisella) tularensis	Regionelle LKN (oft obere Gliedmaßen)	Fieber LKN Schwellung	Wildtiere /Kaninchen Jäger beim Abziehen vom Fell

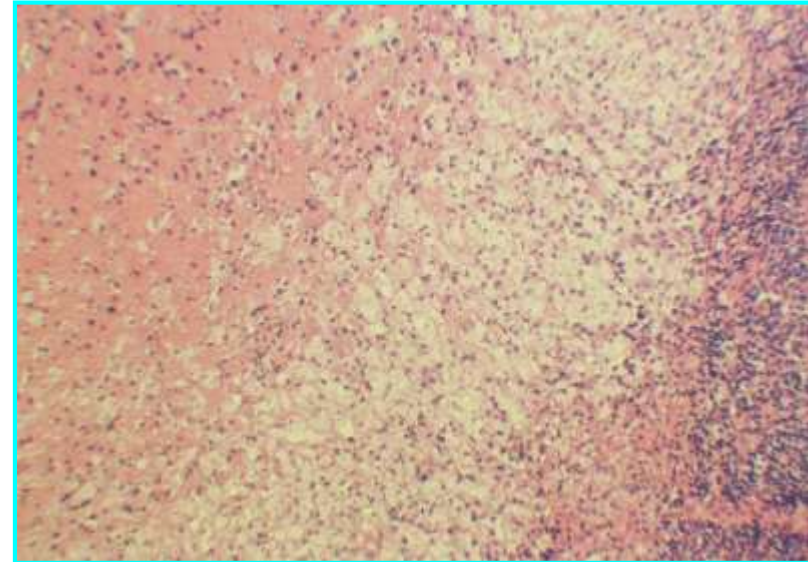


Nekrotisierende Histiocytaire Lymphadenitis

(Kikuchi- Fujimoto)

Sie hat vermutlich eine infektiöse Genese, aber mikrobieller Erreger - in der Regel - nicht nachweisbar.

Sie kommt viel häufiger im Fernen Osten Vor, in jungen Erwachsenen vor. Es heilt sich folgenlos ab.



Pathomorphologie:

Frühphase: parakortikale, tumorartige Proliferation der CD8+en T-zellen
stellt mikroskopisch einen Tumorverdacht dar !!!!!

Später gehen diese Zellen ohne Granulozyteninfiltrat apoptotisch zugrunde
Das tote Zellmaterial wird von Histiocyten absorbiert

- apoptotische Kernkörperchen,
- Nekroseherde ohne Granulozyten
- Pseudoxanthomzellen ('halbmondförmige' / 'crescentic' Histiocyten)
- CD123+en plasmazytoide Monozyten

Ätiologie und Pathogenese sind ungeklärt



Virale Lymphadenitis – Infektiöse Mononukleose

Epstein-Barr virus (EBV) induzierte Lymphadenitis ist die wichtigste. Sie kommt im Rahmen von einer fieberhaften Allgemeinerkrankung vor.

EBV ist ein ubiquiter Erreger, aufgenommen

- durch die oropharyngealen Epithelzellen und B-zellen vom Waldeyer-Ring im Rachen,
- bei der überwiegenden Mehrheit (98-99%) der Population ,
- in der ersten Lebensdekade,
- durch eine klinisch unbemerkte Infektion.

EBV befindet sich in den Gedächtnis B-Zellen (1 – 50 / 1 Million Zellen).

Bei jenen Jugendlichen oder jungen Erwachsenen, die durch eine subklinische Infektion nicht infiziert worden sind, verursacht die Virusexposition eine fieberhafte Allgemeinerkrankung, die **infektiöse Mononukleose**.



Infektiöse Mononukleose

(Pfeiffersches-Drüsenfieber)

Kusserkrankung (kissing disease),

(durch Speichel übertragbare Erkrankung)

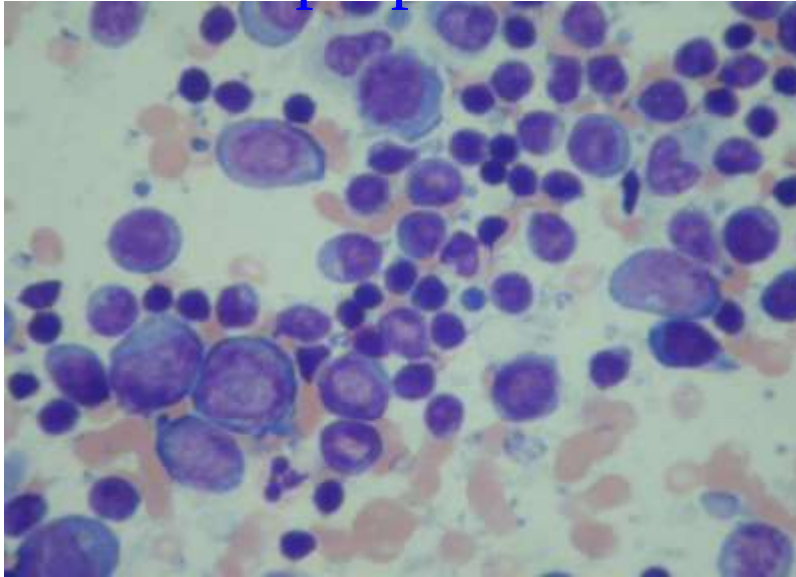
- EBV stellt eine mitogenetische Wirkung für B-Zellen dar
- kommt eine heftige klonale Vermehrung zustande
 - tumorartige / rasenartige blastische Proliferation
 - große, unreife, sogar mehrkernige Riesenformen, die den HRS Zellen bei Hodgkin Lymphom täuschend ähnlich sind
- B-Blasten exprimieren das EBNA-2 und LMP-1
- Bei normaler Immunabwehr wird die B-Proliferation von ZTL aufgehalten und Heilung erfolgt.
- Bei mangelnder Immunabwehr passiert es nicht und die immortalisierten B-zellen können sich durch zusätzlich erworbene Mutationen zu einem B-zell Lymphom entwickeln



infektiöse Mononukleose

Druckprep. – LN

EBV

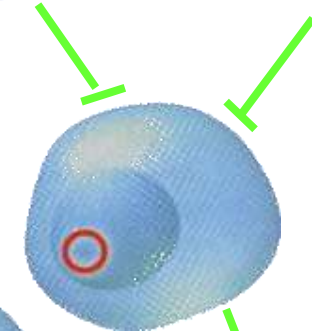
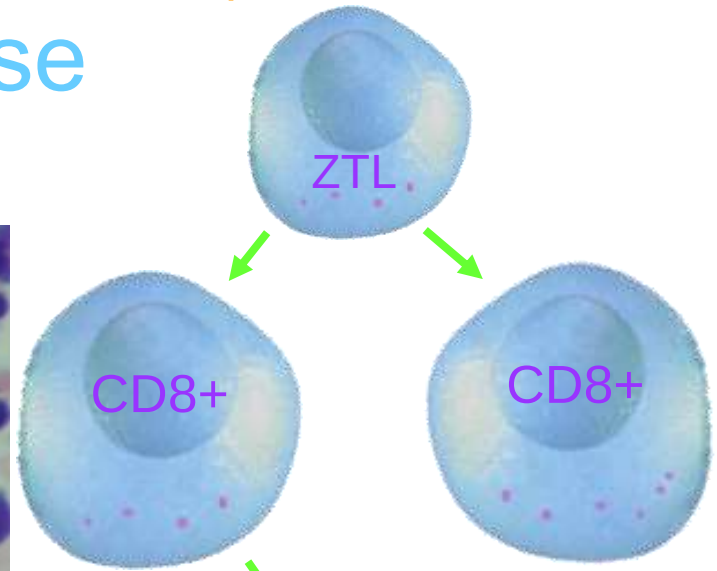
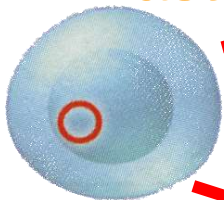


Spezifisch für EBV



Naive
B-Zell

B-Blast



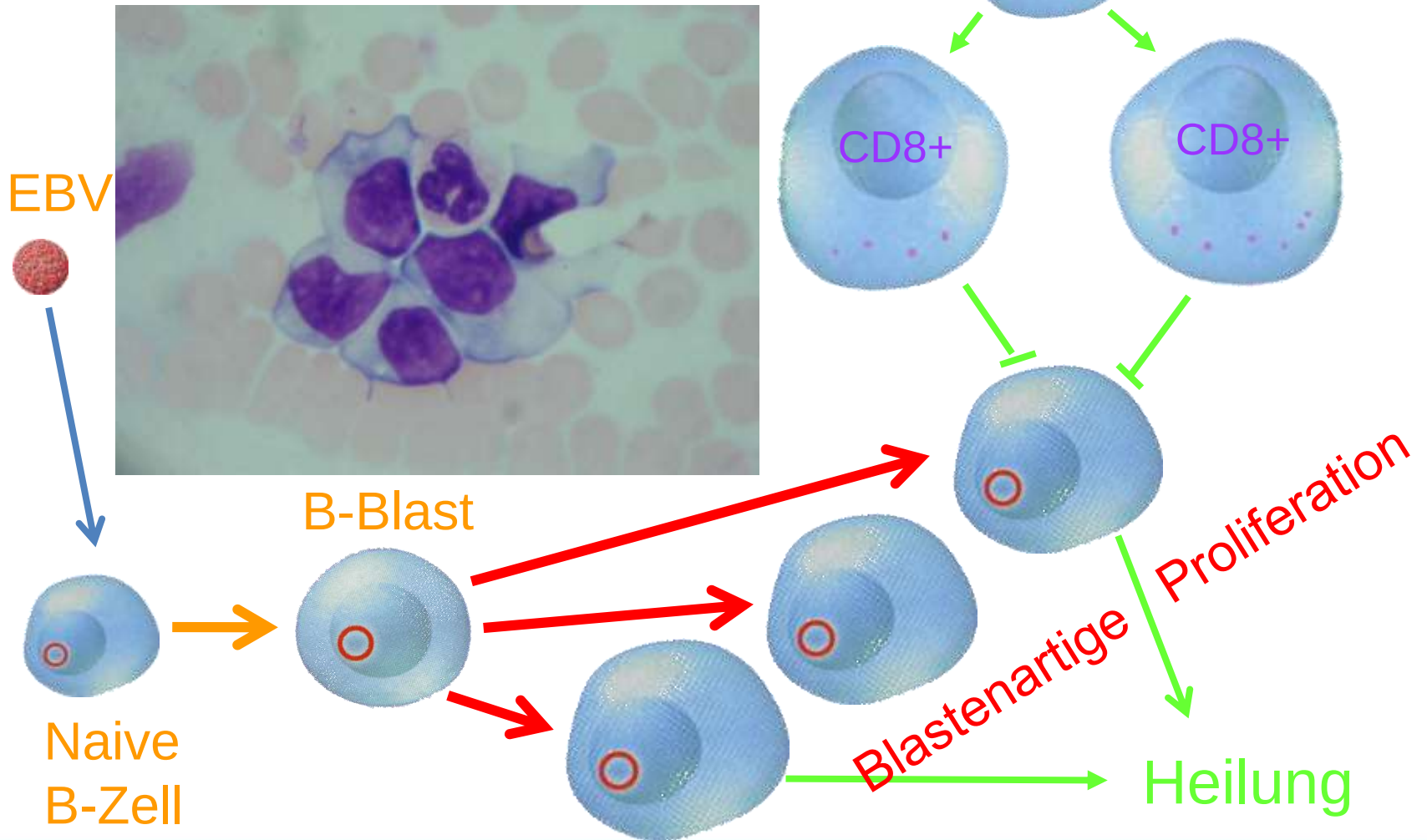
Blastenartige Proliferation

Heilung

infektiöse Mononukleose

Spezifisch für EBV

Blutausstrich



Klinisches Bild von IM:

1. Fieber
2. Abgeschlagenheit
3. LNN Vergrößerung (obere Extremitäten)
gemischte Zellproliferation mit Nekrosen !
mikroskopisches Bild: Tumorverdacht
Gaumenmandelbefall: Erstickungsgefahr
(Akute Tonsillektomie)
4. Splenomegalie: Rupturgefahr (spontane/
Palpation-induzierte)
Auf dem Bauch liegen ist verboten
5. Blutbefall: Leukämieverdacht



CASTLEMAN LYMPHADENOPATHIE

Angiofollikuläre Lymphknotenhyperplasie

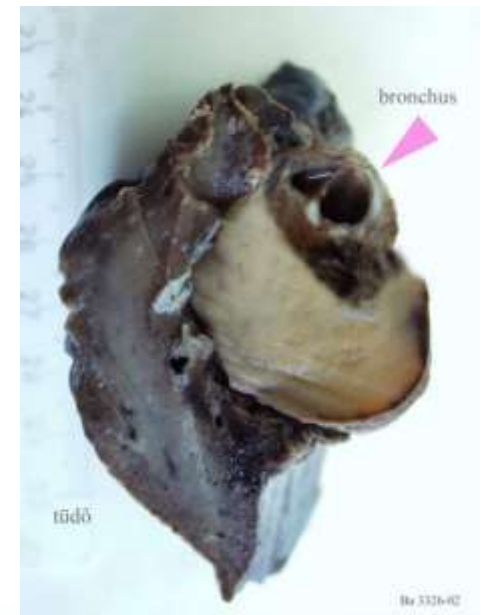
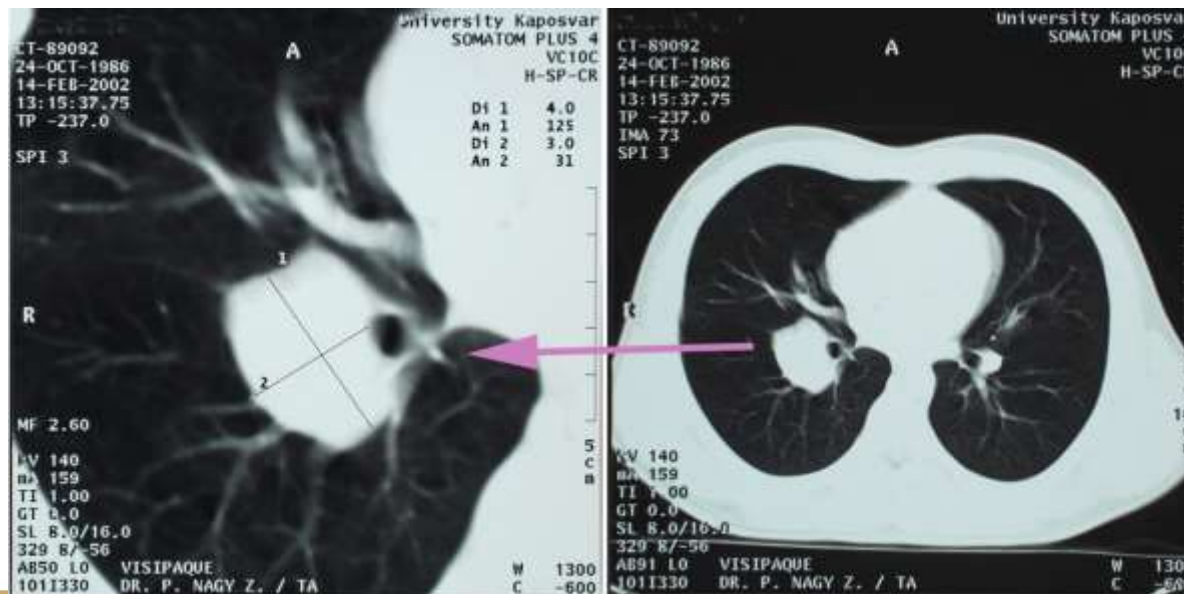
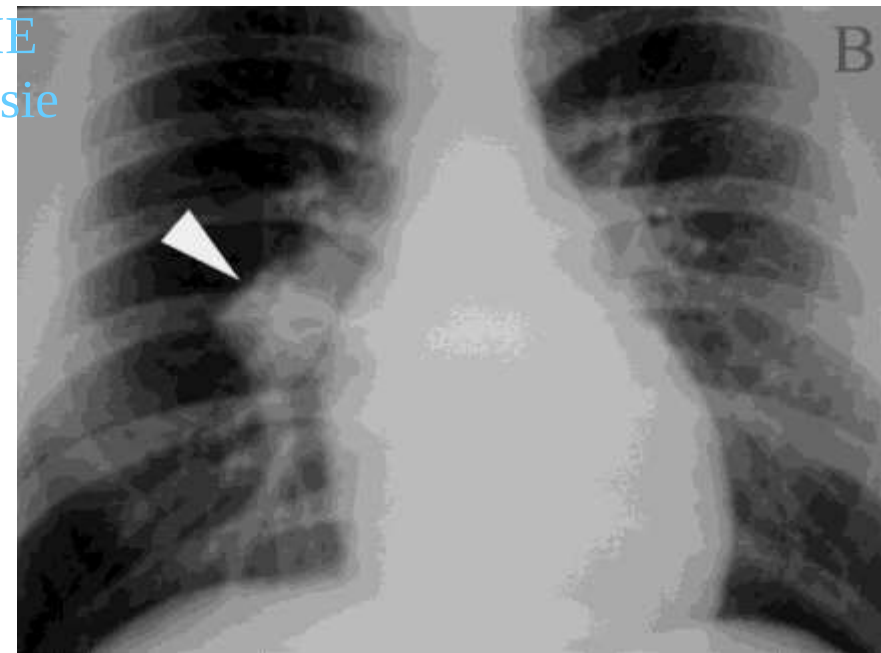
„benignes Lymphom“

Hyalin-vaskulärer Typ (häufiger, 90 %)

Ein zervikaler / mediastinaler LN-Befall

Bei jungen Erwachsenen

LKN können sich bis zu 10 – 15 cm vergrößern



CASTLEMAN LYMPHADENOPATHIE

Hyalin-vaskulärer Typ (häufiger)

Ein zervikaler / mediastinaler LN-Befall

Bei jungen Erwachsenen

LNN können sich bis zu 10 – 15 cm vergrößern

Veränderte sekundäre Follikeln

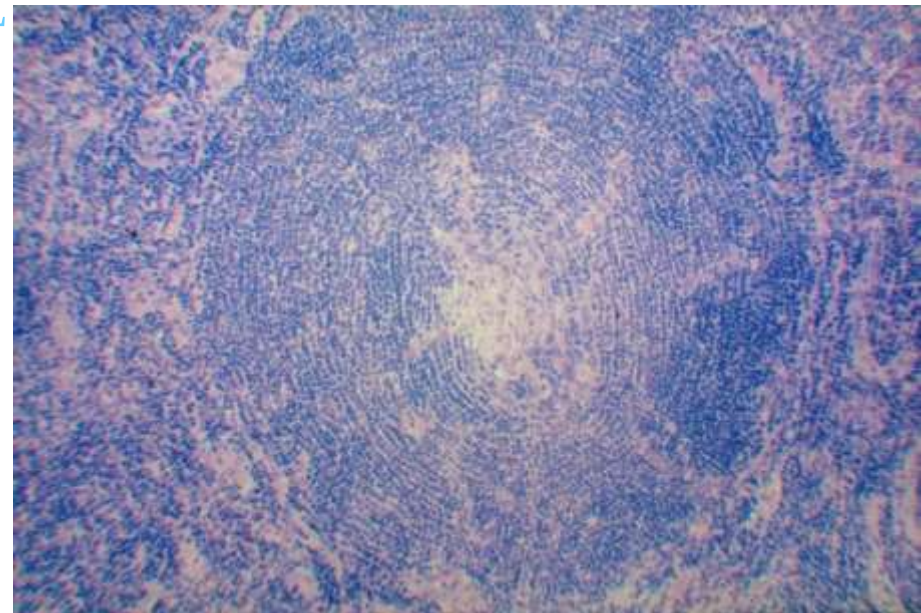
- mit ausgebrannten – hyalinisierten Keimzentren,
- zwiebelschalenartigere, konzentrische Ansammlung von Mantelzonenzellen, „Zieltafel“,
- mit Kleingefäßen und 'Zielscheibenmuster'

Ein starke Vermehrung von epithelioiden Venolen'

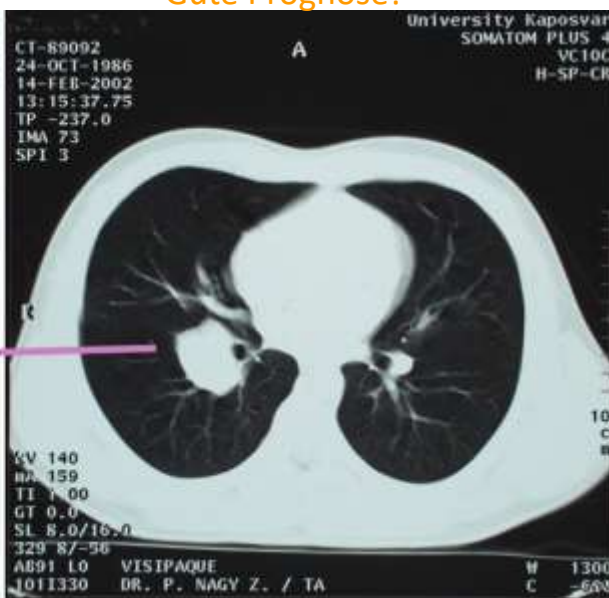
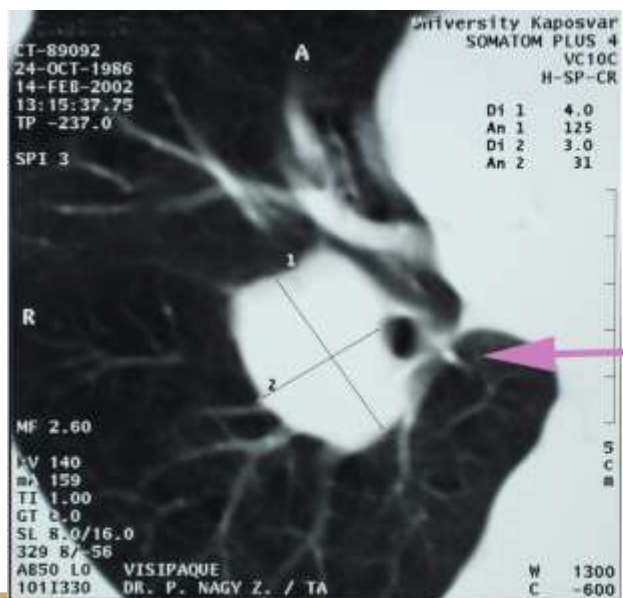
Ausreifungsstop der CD123+en plasmazytoiden

Monozyten die die Vorläuferzellen von FDZ sind

Fehldifferenzierung /Dysplasie von FDZ?



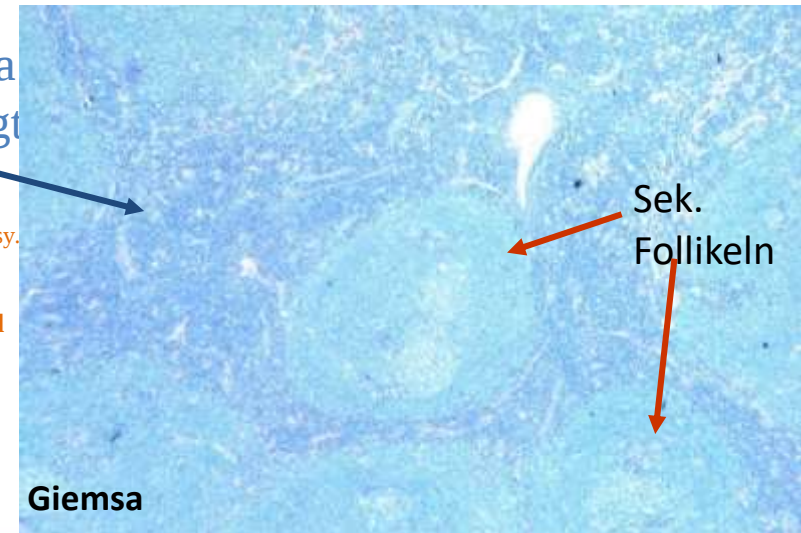
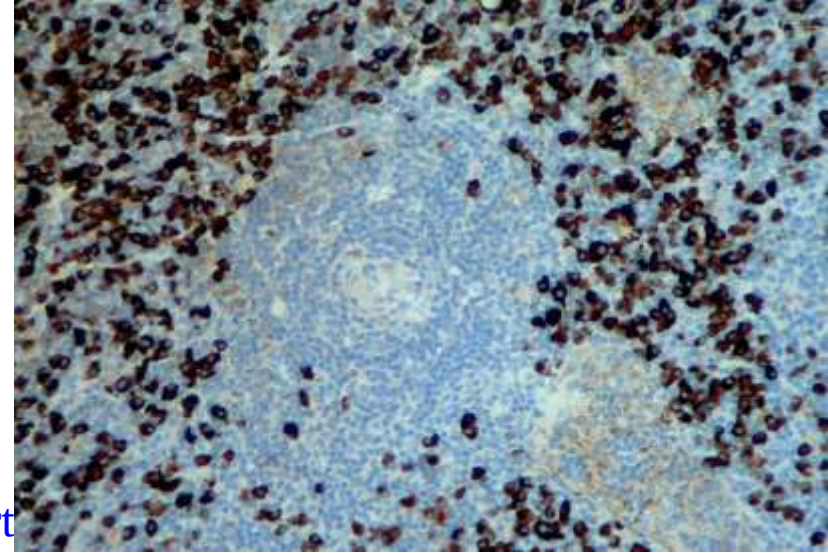
Gute Prognose!



Castleman lymphadenopathie

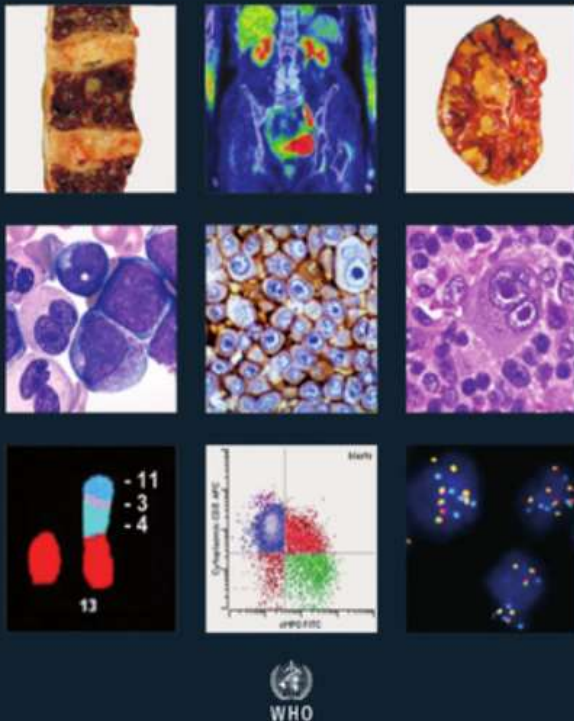
Plasmazellulärer Typ

- Häufig multizentrisch / multifokal
 - HIV-, HHV-8+ / HHV-8-
 - HIV+ Immunsuppression, HHV-8+
 - Für das Zustandekommen ist eine pathologische Überproduktion von IL-6 verantwortlich, die endogen-idiopathisch oder HHV-8 virus induziert
 - HHV-8 (KSV) hat nämlich ein dem humanen IL-6 Gen analoges Gen, deshalb ein analoges vIL-6.
 - Die Histologie ist nicht pathognomisch
 - Es ist von interfollikulären Rasen der IgM / lambda monotypischen, polyklonalen Plasmazellen geprägt
 - und auch mit Vasoproliferation vergesellschaftet
 - **schwere Allgemeinerkrankung (SIRS** - Systemic inflammatory response sy. die auch fatal sein kann
 - **Entwicklung von POEMS** (**The polyneuropathy is usually symmetrical and distal. There is a combination of demyelination and axonal damage, and sensory motor autonomic neurones are all affected**) Syndrom
 - Entstehen von hochmalignem, bösartigem plasmoblastischem Lymphom
- Schlechte Prognose !!!**



WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri,
Harald Stein, Jürgen Thiele, Daniel A. Arber, Robert P. Hasserjian,
Michelle M. Le Beau, Attilio Orazi, Rainer Siebert



2017

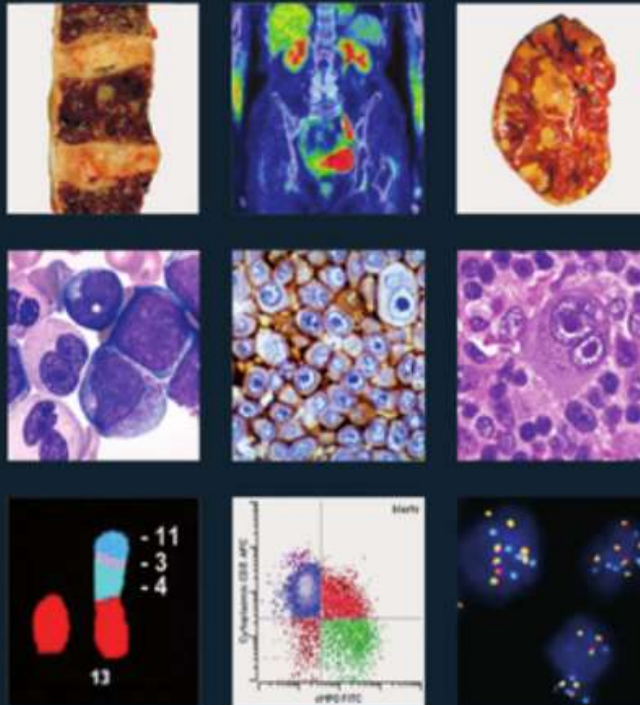
REAL - 1994
WHO - 2001
WHO - 2008
WHO - 2017

Grundprinzipien

1. Unterteilung Aufgrund der Ausgangzell-linie / Vorläuferzell population
2. Bestimmung nur 'echte' krankhafte Entitäten

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri,
Harald Stein, Jürgen Thiele, Daniel A. Arber, Robert P. Hasserjian,
Michelle M. Le Beau, Attilio Orazi, Reiner Siebert



Grundprinzip-1

1. Zellulärer Herkunft

- lymphoide
- myeloide
- histiozytische /
dendritische

2. Ausgangszell-linie / Vorläuferzell Population

- undeterminierte, pluri-
potente Stammzellen
- eingeschränkte S.zellen
- differenzierte -
periphere Zellen

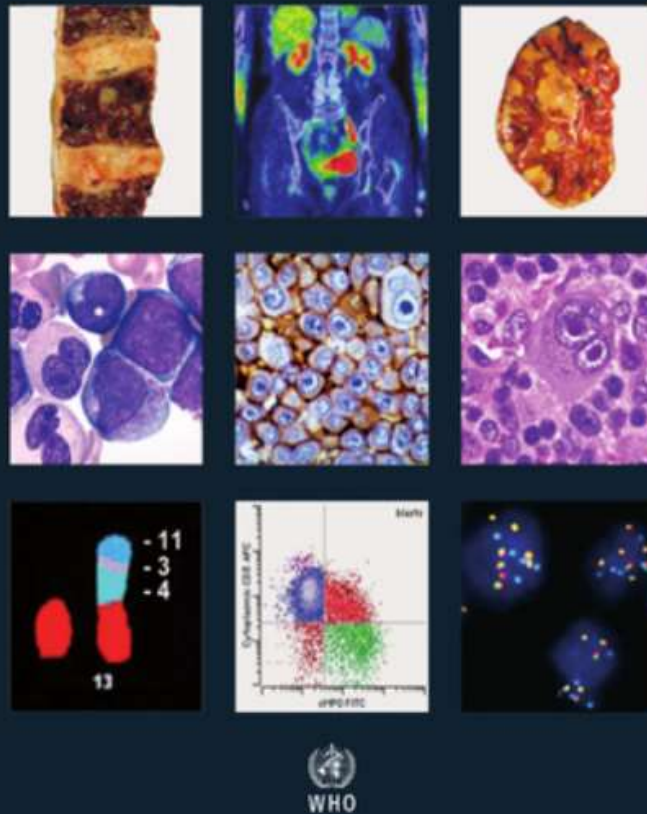
2.

‘Echte’ krankhafte Entität:

2.

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri,
Harald Stein, Jürgen Thiele, Daniel A. Arber, Robert P. Hasserjian,
Michelle M. Le Beau, Attilio Orazi, Reiner Siebert

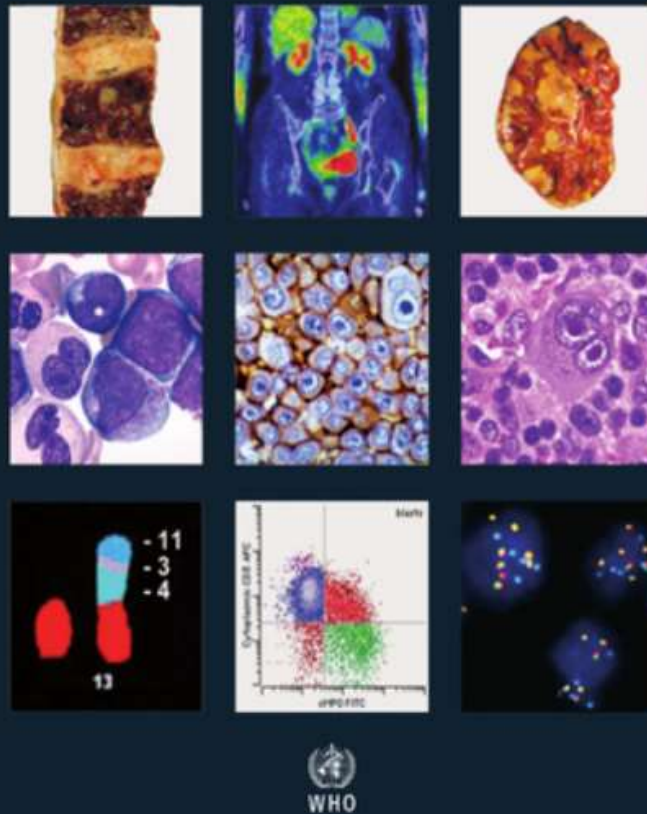


1. Die von den Pathologen mit den zur Zeit anwendbaren Methoden und Verfahren – auf Grund von
2. -Morphologie
-Immunphänotyp,
-Genotyp und
-klinischen Merkmalen
(inklusive ist die eigenartige therapeutische Antwort)
abgegrenzt werden können.
3. Die differenzierenden
Merkmalen sind auf Grund des internationalen Konsensus zu bestimmen.
4. Die Unterteilung muss klinisch akzeptiert und in der Praxis anwendbar sein.

.... + andere

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri,
Harald Stein, Jürgen Thiele, Daniel A. Arber, Robert P. Hasserjian,
Michelle M. Le Beau, Attilio Orazi, Reiner Siebert



1. Provisorische

Borderline („gray-zone“)

Kategorien

- um die richtigen Entitäten homogen beizubehalten,
- um weitere Kenntnisse von den ungewissen kranhafte Kategorien für spätere zuverlässige Zuordnung zu sammeln

2. Minor klonale Zustände

- minor bcr/abl+ Klon
- minor bcl-2+ Klon
- Monokl. B-Lymphozytose
- Florid p. foll. hyperpl. mit monoklonalen B-Zellen
- *in situ* FL, *in situ* MCL

Klinische Verlauf von MLL

2008

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, Daniel A. Arber, Robert P. Hasserjian, Michelle M. Le Beau, Attilio Orazi, Rainer Siebert

„mixed lineage leukemia (MLL) gene which produces a DNA-binding transcription protein“

*** REVISED EDITION EXPECTED IN 2017 ***

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues is the second volume of the 4th Edition of the WHO series on histological and genetic typing of human tumours. This authoritative, concise reference book provides an international standard for oncologists and pathologists and will serve as an indispensable guide for use in the design of studies monitoring response to therapy and clinical outcome.

Diagnostic criteria, pathological features, and associated genetic alterations are described in a strictly disease-oriented manner. Sections on all recognized neoplasms and their variants include new ICD-O codes, incidence, age and sex distribution, location, clinical signs and symptoms, pathology, genetics and predictive factors.

The book, prepared by more than 130 authors from 22 countries, contains about 1000 colour photographs, numerous charts and more than 2,500 references.

"This book remains THE 'must-have' concise reference on haematopoietic and lymphoid neoplasms. With strong emphasis on diagnostic features and essential 'need to know' information for each neoplastic entity, organised on the backdrop of the current WHO classification and augmented by superb photographic plates and illustrations, this text represents an essential choice for anyone in the field."

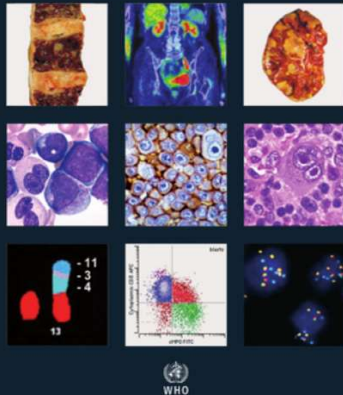
British Medical Association

- Bandbreite: von niedermaligne zu hochmaligner Erkrankung
- Breites Spektrum kann auch in einer eigenen Entität vorhanden sein,
- die Klassifikation strebt damit nicht daran die Grading zu bestimmen
- Ausnahme: Follikuläres Lymphom (Wachstummuster + Anzahl von CBB)

2017

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, Daniel A. Arber, Robert P. Hasserjian, Michelle M. Le Beau, Attilio Orazi, Rainer Siebert



Hodgkin Lymphom

- ist weiterhin von nHml abgegrenzt (obwohl die B-zelluläre Herkunft von HRS Tumorzellen schon seit 2 Dekanten bekannt ist)



Epidemiologie von MLL

US Daten

Häufigkeit: 4% von allen malignen Tumoren

Inzidenz: 31.6 / 100 000

steigt ständig an (ungeklärt)

80-85%: Non-Hodgkin malignes Lymphom

B-zelluläres Lymphom: cc. 90%

T/NK-zelluläres Lymphom: cc. 10%

10-15% : Hodgkin lymphom

WHO-2008: 84 Entitäten /Subtypen /Kategorien



Table 1

2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Anaplastic large-cell lymphoma, ALK⁻**Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma****Hodgkin lymphoma**

Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma

Classical Hodgkin lymphoma

Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma

Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma

Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma

Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma

Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)

Plasmacytic hyperplasia PTLD

Infectious mononucleosis PTLD

Florid follicular hyperplasia PTLD*

Polymorphic PTLD

Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types)

Classical Hodgkin lymphoma PTLD

Histiocytic and dendritic cell neoplasms

Histiocytic sarcoma

Langerhans cell histiocytosis

Langerhans cell sarcoma

Indeterminate dendritic cell tumor

Interdigitating dendritic cell sarcoma

Follicular dendritic cell sarcoma

Fibroblastic reticular cell tumor

Disseminated juvenile xanthogranuloma

Erdheim-Chester disease*

Table 2

Highlights of changes in 2016 WHO classification of lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Entity/category	Change
CLL/SLL	• Cytopenias or disease-related symptoms are now insufficient to make a diagnosis of CLL with $<5 \times 10^9/L$ PB CLL cells. • Large/confluent and/or highly proliferative proliferation centers are adverse prognostic indicators. • Mutations of potential clinical relevance, such as <i>TP53</i>, <i>NOTCH1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>ATM</i>, and <i>BIRC3</i>, have been recognized.
Monoclonal B-cell lymphocytosis	• Must distinguish low-count from high-count MBL. • A lymph node equivalent of MBL exists.
Hairy cell leukemia	• <i>BR4F</i> V600E mutations in vast majority of cases with <i>MAP2K1</i> mutations in most cases that use IGHV4-34 and lack <i>BR4F</i> mutation.
Lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)	• <i>MYD88</i> L265P mutation in vast majority of cases impacting diagnostic criteria even though finding is not specific for LPL. • IgM MGUS is more closely related to LPL and other B-cell lymphomas than to myeloma.
Follicular lymphoma (FL)	• Mutational landscape better understood but clinical impact remains to be determined.
In situ follicular neoplasia	• New name for in situ follicular lymphoma reflects low risk of progression to lymphoma.
Pediatric-type FL	• A localized clonal proliferation with excellent prognosis; conservative therapeutic approach may be sufficient. • Occurs in children and young adults, rarely in older individuals.
Large B-cell lymphoma with <i>IRF4</i> rearrangement	• New provisional entity to distinguish from pediatric-type FL and other DLBCL. • Localized disease, often involves cervical lymph nodes or Waldeyer ring.
Duodenal-type FL	• Localized process with low risk for dissemination.
Predominantly diffuse FL with 1p36 deletion	• Accounts for some cases of diffuse FL, lacks <i>BCL2</i> rearrangement; presents as localized mass, often inguinal.

* Changes from the 2008 classification



Table 2

Highlights of changes in 2016 WHO classification of lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Mantle cell lymphoma (MCL)	- Two MCL subtypes recognized with different clinicopathological manifestations and molecular pathogenetic pathways: one largely with unmutated/minimally mutated IGHV and mostly SOX11⁺ and the other largely with mutated IGHV and mostly SOX11⁻ (indolent leukemic nonnodal MCL with PB, bone marrow (BM), ±splenic involvement, may become more aggressive). - Mutations of potential clinical importance, such as <i>TP53</i>, <i>NOTCH 1/2</i>, recognized in small proportion of cases. <i>CCND2</i> rearrangements in approximately half of cyclin D1⁺ MCL.
In situ mantle cell neoplasia	New name for in situ MCL, reflecting low clinical risk.
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	- Distinction of GCB vs ABC/non-GC type required with use of immunohistochemical algorithm acceptable, may affect therapy. - Coexpression of MYC and BCL2 considered new prognostic marker (double-expressor lymphoma). - Mutational landscape better understood but clinical impact remains to be determined.
EBV ⁺ DLBCL, NOS	- This term replaces EBV⁺ DLBCL of the elderly because it may occur in younger patients. - Does not include EBV⁺ B-cell lymphomas that can be given a more specific diagnosis.
EBV ⁺ mucocutaneous ulcer	Newly recognized entity associated with iatrogenic immunosuppression or age-related immunosenescence.
Burkitt lymphoma	<i>TCF3</i> or <i>ID3</i> mutations in up to ~70% of cases.
Burkitt-like lymphoma with 11q aberration	New provisional entity that closely resembles Burkitt lymphoma but lacks <i>MYC</i> rearrangement and has some other distinctive features.
High-grade B-cell lymphoma, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> translocations	New category for all “double-/triple-hit” lymphomas other than FL or lymphoblastic lymphomas.

Table 2

Highlights of changes in 2016 WHO classification of lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

High-grade B-cell lymphoma, NOS	- Together with the new category for the “double-/triple-hit” lymphomas, replaces the 2008 category of B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma (BCLU). - Includes blastoid-appearing large B-cell lymphomas and cases lacking <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> or <i>BCL6</i> translocations that would formerly have been called BCLU.
T-cell large granular lymphocyte leukemia	- New subtypes recognized with clinicopathologic associations. <i>STAT3</i> and <i>STAT5B</i> mutations in a subset, latter associated with more clinically aggressive disease.
Systemic EBV ⁺ T-cell lymphoma of childhood	Name changed from lymphoproliferative disorder to lymphoma due to its fulminant clinical course and desire to clearly distinguish it from chronic active EBV infection.
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder	Name changed from lymphoma to lymphoproliferative disorder due to its relationship with chronic active EBV infection and a spectrum in terms of its clinical course.
Enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL)	Diagnosis only to be used for cases formerly known as type I EATL, typically associated with celiac disease.
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma	Formerly type II EATL; segregated from type I EATL and given a new name due to its distinctive nature and lack of association with celiac disease.
Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract	New indolent provisional entity with superficial monoclonal intestinal T-cell infiltrate, some cases show progression.
Lymphomatoid papulosis	New subtypes described with similar clinical behavior but atypical histologic/immunophenotypic features.
Primary cutaneous $\gamma \delta$ T-cell lymphoma	Important to exclude other cutaneous T-cell lymphomas/lymphoproliferative disorders that may also be derived from $\gamma \delta$ T cells such as mycosis fungoides or lymphomatoid papulosis.
Primary cutaneous acral CD8 ⁺ T-cell lymphoma	New indolent provisional entity, originally described as originating in the ear.

* Changes from the 2008 classification



Table 2

Highlights of changes in 2016 WHO classification of lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Primary cutaneous acral CD8 ⁺ T-cell lymphoma	• New indolent provisional entity, originally described as originating in the ear.
Primary cutaneous CD4 ⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder	• No longer to be diagnosed as an overt lymphoma due to limited clinical risk, localized disease, and similarity to clonal drug reactions. • Remains a provisional entity.
Peripheral T-cell lymphoma (PTCL), NOS	• Subsets based on phenotype and molecular abnormalities being recognized that may have clinical implications but are mostly not a part of routine practice at this time.
Nodal T-cell lymphomas with T-follicular helper (TFH) phenotype	• An umbrella category created to highlight the spectrum of nodal lymphomas with a TFH phenotype including angioimmunoblastic T-cell lymphoma, follicular T-cell lymphoma, and other nodal PTCL with a TFH phenotype (specific diagnoses to be used due to clinicopathologic differences). • Overlapping recurrent molecular/cytogenetic abnormalities recognized that potentially could impact therapy.
ALK ⁻ anaplastic large-cell lymphoma	• Now a definite entity that includes cytogenetic subsets that appear to have prognostic implications (eg, 6p25 rearrangements at <i>IRF4/DUSP22</i> locus).
Breast implant–associated anaplastic large cell lymphoma	• New provisional entity distinguished from other ALK⁻ ALCL; noninvasive disease associated with excellent outcome.
Nodular lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma	• Variant growth patterns, if present, should be noted in diagnostic report, due to their clinicopathologic associations. • Cases associated with synchronous or subsequent sites that are indistinguishable from T-cell histiocyte-rich large B-cell lymphoma (THRLBCL) without a nodular component should be designated THRLBCL-like transformation.
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma	• Features recognized that are intermediate between NPLHL and other types of classical Hodgkin lymphoma.
Erdheim-Chester disease	• Should be distinguished from other members of the juvenile xanthogranuloma family; often associated with <i>BRAF</i> mutations.
Other histiocytic/dendritic neoplasms	• Clonal relationship to lymphoid neoplasms recognized in some cases.

* Changes from the 2008 classification

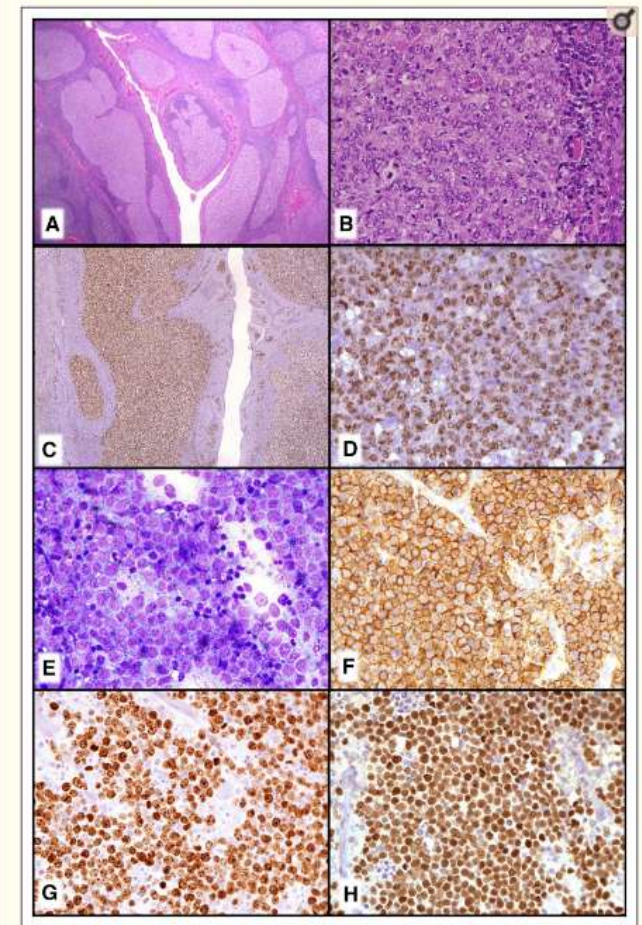


Figure 1

New provisional B-cell lymphoma entities. (A-D) LBCL with *IRF4* rearrangement. (A) Note the very large abnormal-appearing follicles in the central portion of this tonsil. (B) The neoplastic follicles have numerous transformed cells that are (C) IRF4/MUM-1⁺ and (D) BCL6⁺. (E-H) Burkitt-like lymphoma with 11q aberration. (E) The touch imprint demonstrates a monotonous population of transformed cells with basophilic cytoplasm that are (F) CD20⁺, (G) have a very high MIB1/Ki-67 proliferation fraction, and are (H) BCL6⁺. (A-B) Hematoxylin and eosin stain; (C,D-H) immunoperoxidase stains as specified; (E) Romanowsky-type stain.

nHmL werden nach der Differenzierungsebene der Ausgangszellen in zwei Gruppen unterteilt

- Vorläufer (präkursor)-Zell-Neoplasien

- deren Zellen den Lymphoblasten entsprechen die das Knochenmark und den Kortex vom Thymus besiedeln,

- Periphere Lymphome

- deren Vorläuferzellen sich in den peripheren lymphoiden Organen befinden

Es gibt einige nicht offizielle, aber in der Praxis gebräuchliche Einteilungen:

I.

- Lymphome überwiegend mit Leukämischem Blutbild
- primäre nodale Lymphome (cc. 70%)
- primäre extranodale (cc. 30%)



II.

Eine eher prognostische Unterscheidung ist die Bezeichnung der

-Indolente Lymphome (low grade / niedermalignen)

- entstehen aus 'zytischen' Typen von Zellen,
- sind überwiegend disseminiert schon am Anfang der Krankheit,
- ein Knochenmarkbefall ist sehr häufig (in 2/3 der Fälle)
- können nicht geheilt werden

- Bösartigen (high grade, großzelligen Lymphome)

- stammen von 'blastischen' Zelltypen
- sind am Anfang überwiegend lokalisiert
- ein Knochenmarkbefall ist selten (in 10% der Fälle)
- können mit entsprechender Therapie geheilt werden



Lymphome sind Tumoren, die - wegen einem Reifungstopp und erworbenen Wachstumsvorteil auf verschiedenen Differenzierungs-Ebenen der lymphoiden Zellreihe – den Vorläuferzellen

- morphologisch
- phänotypisch
- genotypisch

mehr oder weniger ähneln.

Daher entsprechen Lymphome arretierten, eingefrorenen Differenzierungsstufen, werden die

- die Namen,
- die topographische Distribution,
- phänotypische und
- genotypische Merkmale

der Vorläuferzellen und der entsprechenden Tumoren im folgenden Schema zusammenfasst



Vorläufer-B-Zell-Neoplasien

Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom

Reife B-Zell-Neoplasien

chronische lymphatische Leukämie/lymphozytisches Lymphom

B-Zell-prolymphozytisches Lymphom

Mantelzell-lymphom

follikuläres Lymphom

extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom)

nodales Marginal-B-Zell-Lymphom

Splenisches Marginalzonen-Lymphom

lymphoplasmozytisches Lymphom

Haarzelleukämie

Plasmazellmyelom (Myeloma multiplex)

solitäres Plasmozytom des Knochens

extramedulläres Plasmozytom

Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom

-mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom vom Thymus

-intravaskuläres großzelliges B-Zell Lymphom

-primäres Ergusslymphom

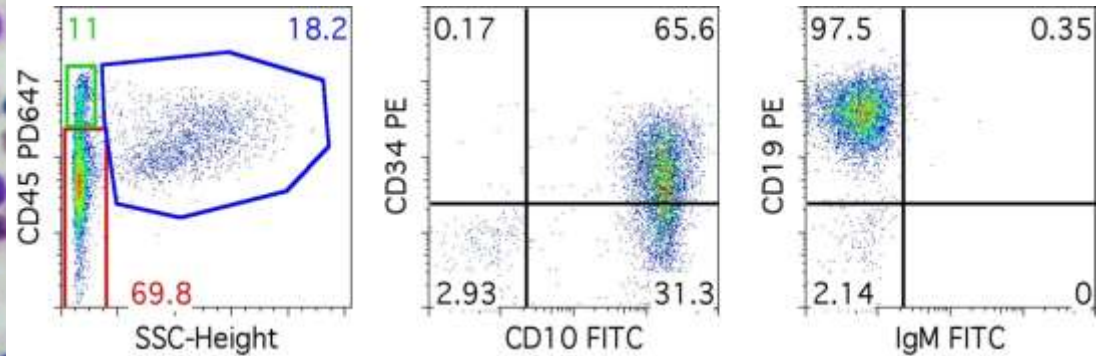
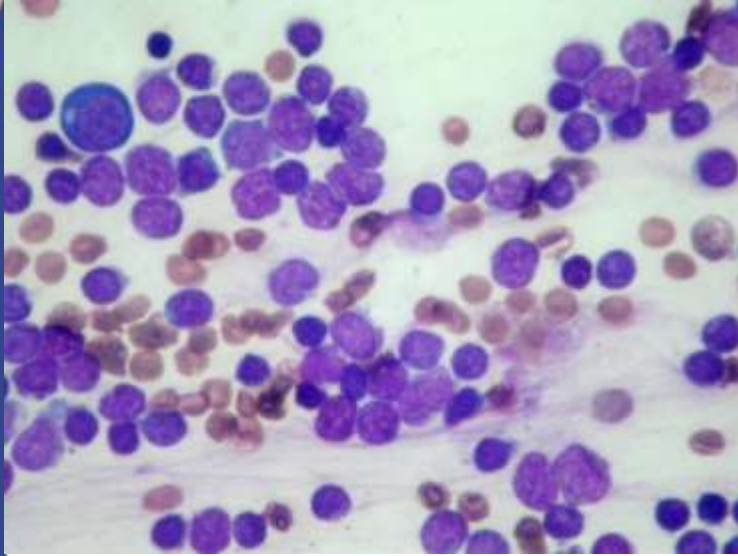
Burkitt-Lymphom/-Leukämie

lymphomatoide Granulomatose

lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation



Pre-B-ALL/LB



Allg. Überlebensrate: cc. 85%

Ausgangzellpopulations: unreife Vorläufer-B-Zellen in KM
(B-Zelllinie eingeschränkte Stammzellen)

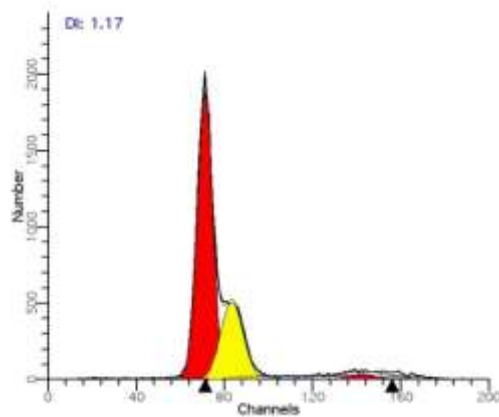
Altersgipfel: Kindesalter (1. Dekade), stellt die Mehrheit (85%)
des in den ersten zwei Dekanten häufigsten malignen Tumors, der akuten Leukämie dar. Sie kann auch beim Erwachsenen vorkommen (25% Ph+, Blastenphase von CML).

KM-Befall geht obligatorisch fast immer mit einem leukämischen Blutbild
(sehr selten kann auch als ein solider Tumor wachsen).

Phenotyp: CD10 (CALLA)+, CD19+, CD79a, CD34+, TdT
c+sIgM (μ) $\sqrt$, keine s λ / κ , kein kompletter BCR

Genotype: umgelagertes IgH Gen





Hyperdiploid $DI > 1.15$

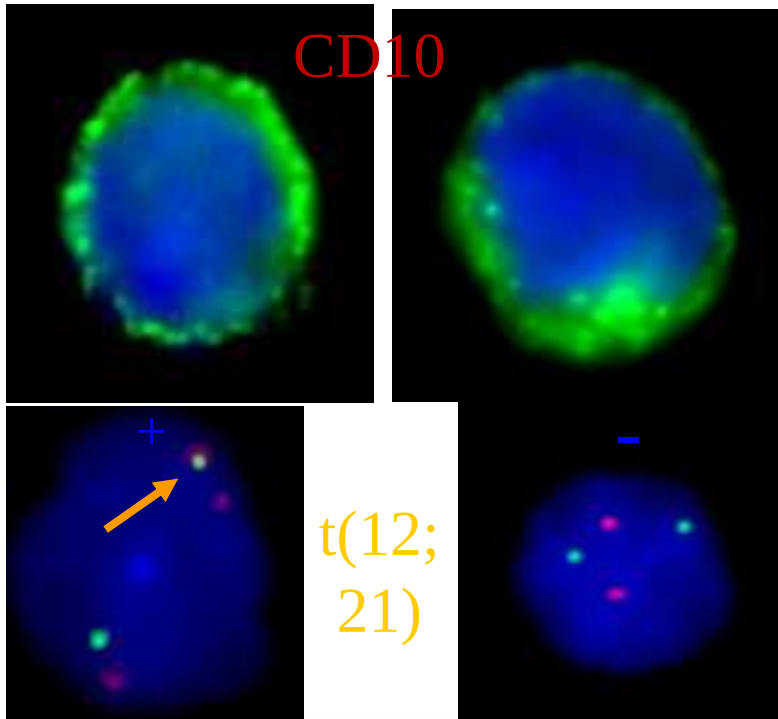
Kr. > 50 , +6, +10, +14, +17, +21, +X

HHD-Pre-B-ALL

Häufigster Genotyp (30%).

Hat eine sehr gute Prognose.

Entsteht von einem einzelnen Klon mit triploiden Kromosomen der schon in dem pränatalem Leben (*in utero*) entwickelt hat.



t(12;21) (ETV6-RUNX-1)

Macht cc. 25% von pre-B-ALL aus monoallelischem Gendefekt schon *in utero*. Nach LOH in postnatalem Leben erfolgt eine Pre-B-ALL

Sehr gute Prognose

Schlechte Prognose

1. Ph+ t(9;22) m-bcr+ (cc. 2% der Fälle)
2. Bruchpunkt auf Kr. 11q23 (1%)
(Im neonatalen Lebensalter)

Vorläufer-B-Zell-Neoplasien

Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie/Lymphom

Reife B-Zell-Neoplasien

chronische lymphatische Leukämie/lymphozytisches Lymphom

B-Zell-prolymphozytisches Lymphom

Mantelzell-lymphom

follikuläres lymphom

extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des mukosaassoziierten lymphatischen Gewebes (MALT-Lymphom)

nodales Marginal-B-Zell-Lymphom

Splenisches Marginalzonen-Lymphom

lymphoplasmozytisches Lymphom

Haarzelleukämie

Plasmazellmyelom

solitäres Plasmozytom des Knochens

extramedulläres Plasmozytom

Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom

-mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom vom Thymus

-intravaskuläres großzelliges B-Zell Lymphom

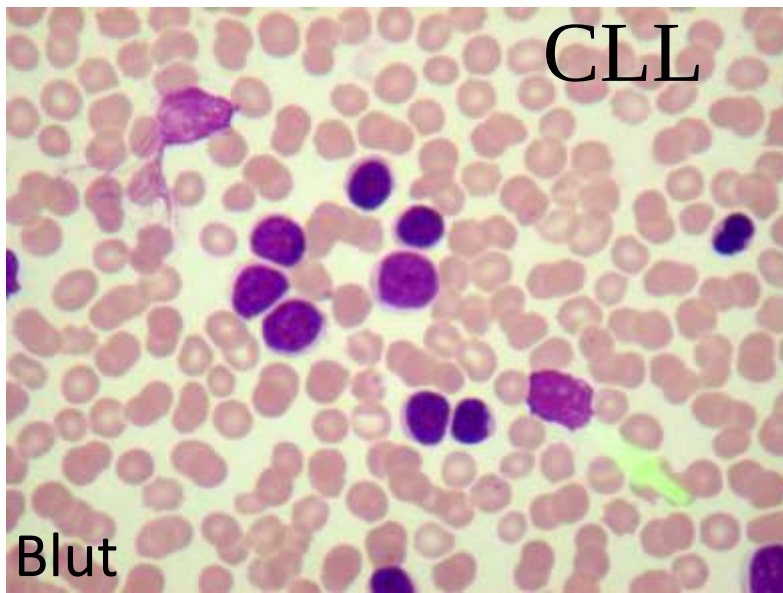
-primäres Ergusslymphom

Burkitt-Lymphom/-Leukämie

lymphomatoide Granulomatose

lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation

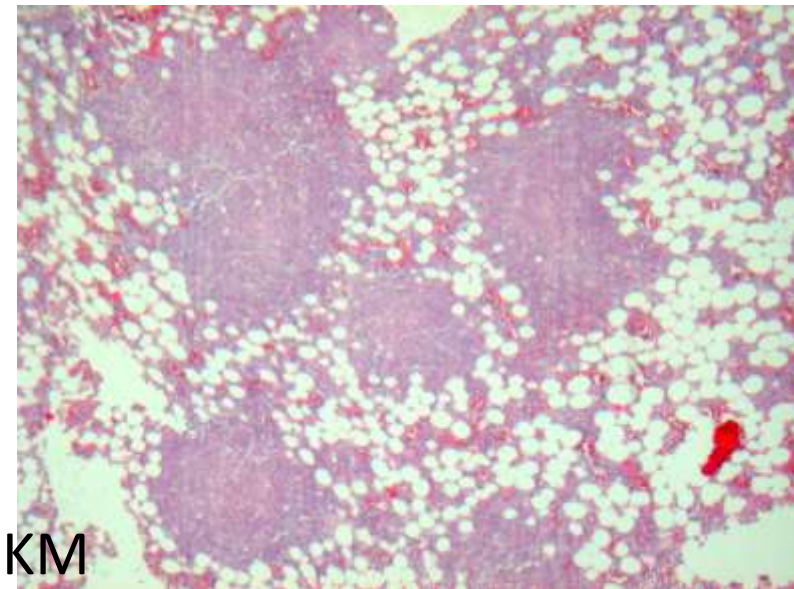




Eines der häufigsten B-Zell-Lymphome
bei älteren Erwachsenen

aus der peripheren, ruhenden B-Zellen
mit CD5-CD20-CD23 Koexpression
Subpopulation in dem Mantel

KM-Befall: obligatorisch
Leukämisches Blutbild: sehr typisch
Gumprecht Kernschatten !



Chronic lymphocytic leukemia B cells expressing AID display dissociation between class switch recombination and somatic hypermutation

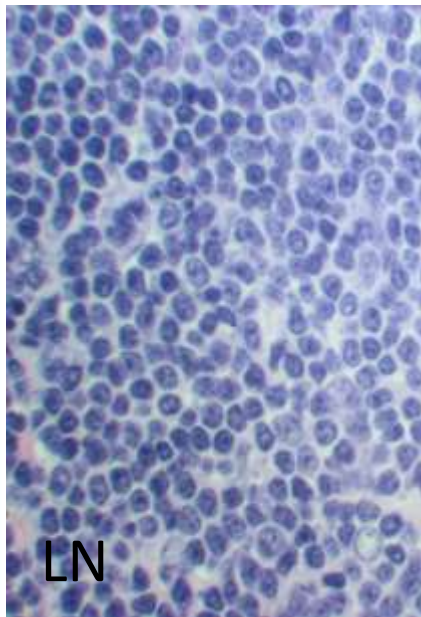
Pablo Opezzo, Françoise Vuillier, Yuri Vasconcelos, Gérard Dumas, Christian Magnac, Béatrice Payelle-Brogard, Otto Pritsch, and Guillaume Dighiero

In B cells, somatic hypermutation (SHM) and class switch recombination (CSR) depend on the activation-induced cytidine deaminase (AID) gene product, although the precise mode of action of AID remains unknown. Because some chronic lymphocytic leukemia (CLL) B cells can undergo CSR without SHM, it constitutes a useful model to dissect AID function. In this work, we have studied AID expression, the presence of

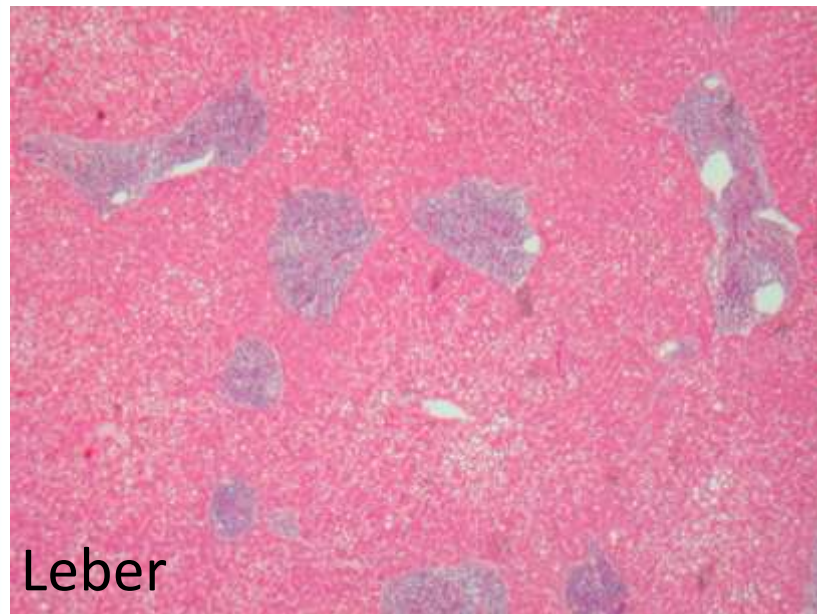
mutations in the pre-switch μ DNA region, CSR, and the SHM in 65 CLL patients. Our results demonstrate that unmutated CLL B cells can constitutively express AID and that AID expression is associated with the presence of mutations in the pre-switch region and in clonally related isotype-switched transcripts. They also demonstrate that in CLL without constitutive AID expression, AID induction on stimulation re-

sults in pre-switch mutations and the CSR process. Our results show a dissociation between SHM and CSR in CLL and suggest that, in this disease, AID would require additional help for carrying out the SHM process. (Blood. 2003; 101:4029-4032)

© 2003 by The American Society of Hematology



LN



Leber

-Gute Prognose:

- Tumorzellen mit SHM
- CD38- Phänotyp
- 13q14 Deletion

-Schlechte Prognose:

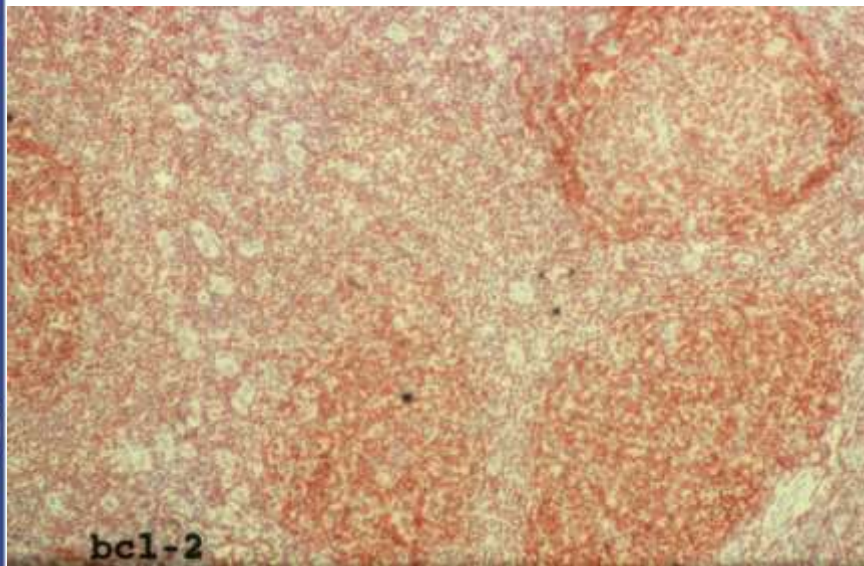
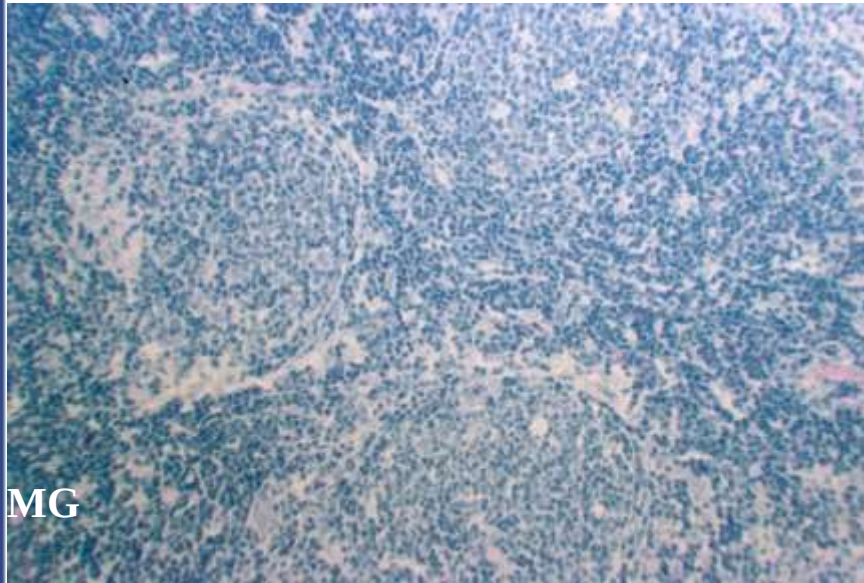
- Tumorzellen ohne SHM
- CD38+ Phänotyp
- 17p13 Deletion
- 11q14-23 Deletionen

-Transformation:

- ins bösartige, großzellige B-zell-Lymphom (RICHTER Syndrom)



Follikuläres Lymphom



Bei Erwachsenen (2. Lebensdrittel)

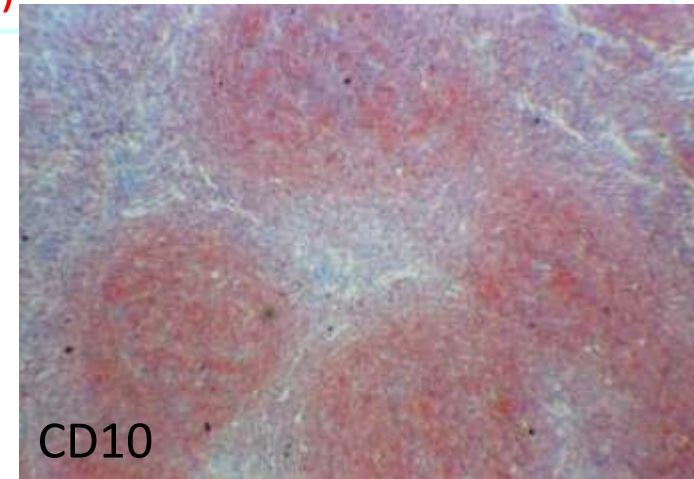
Aus dem Keimzentrum Zentrozyten
und Zentroblasten

CD10-CD20-Bcl2 Koexpression

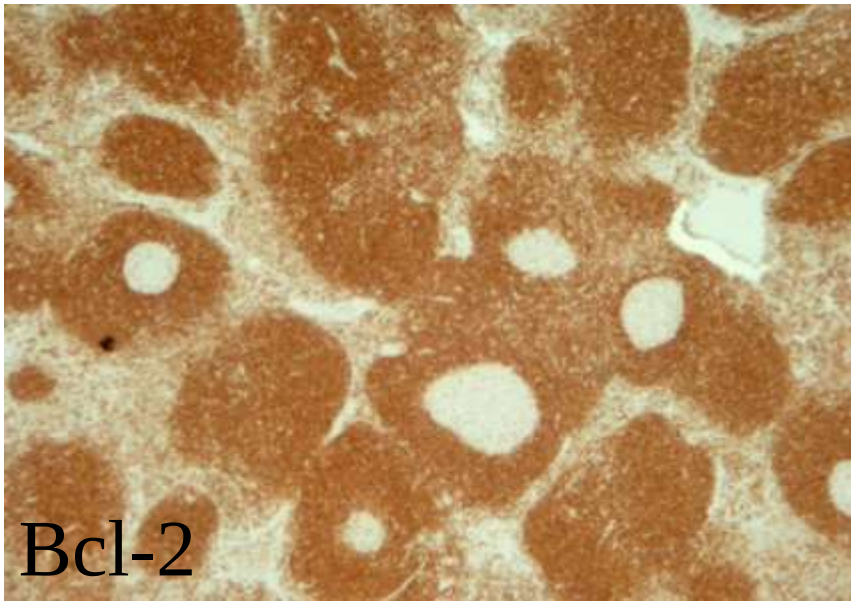
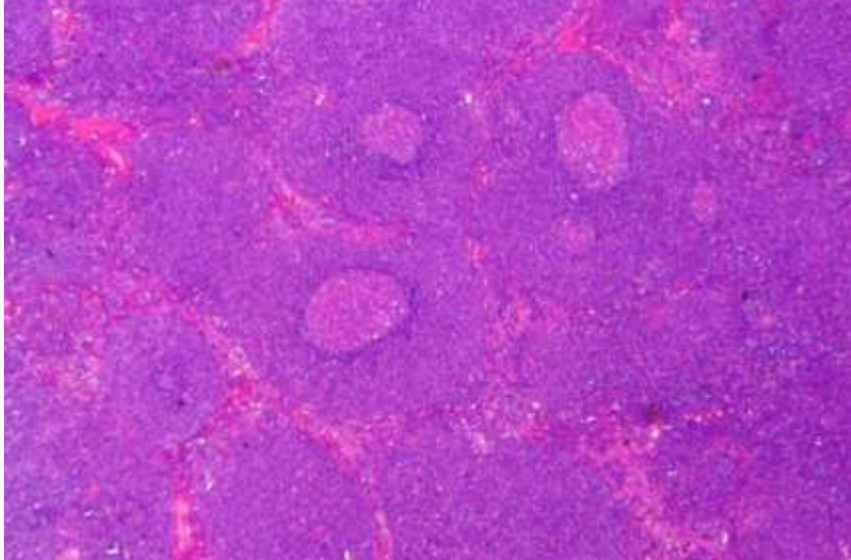
Follikelförmiges Wachstumsmuster

Neoplastische Follikeln:

- keine zonale Zuordnung
- niedrige Proliferationsrate
- keine Apoptose
 - (kein Sternhimmelbild)
- + für apoptosehemmendes Bcl2
- t(14;18)



Mantelzelllymphom (MCL)



Bcl-2

Zelluläre Herkunft

Periphere, naive, reife B-Zellen, die die CD5+/CD20+/CD23- Subpopulation der Mantelzellen darstellen

Zytologie – Histologie

Etwa noduläres Infiltrat von zentrozytoiden Tumorzellen mit Kerneinkerbungen (unregelmäßige Kerumrisse) um die reaktiven, Bcl-2 negativen Keimzentren

Phänotyp:

CD5+/CD20+/Cyclin D1+/IgM/D+

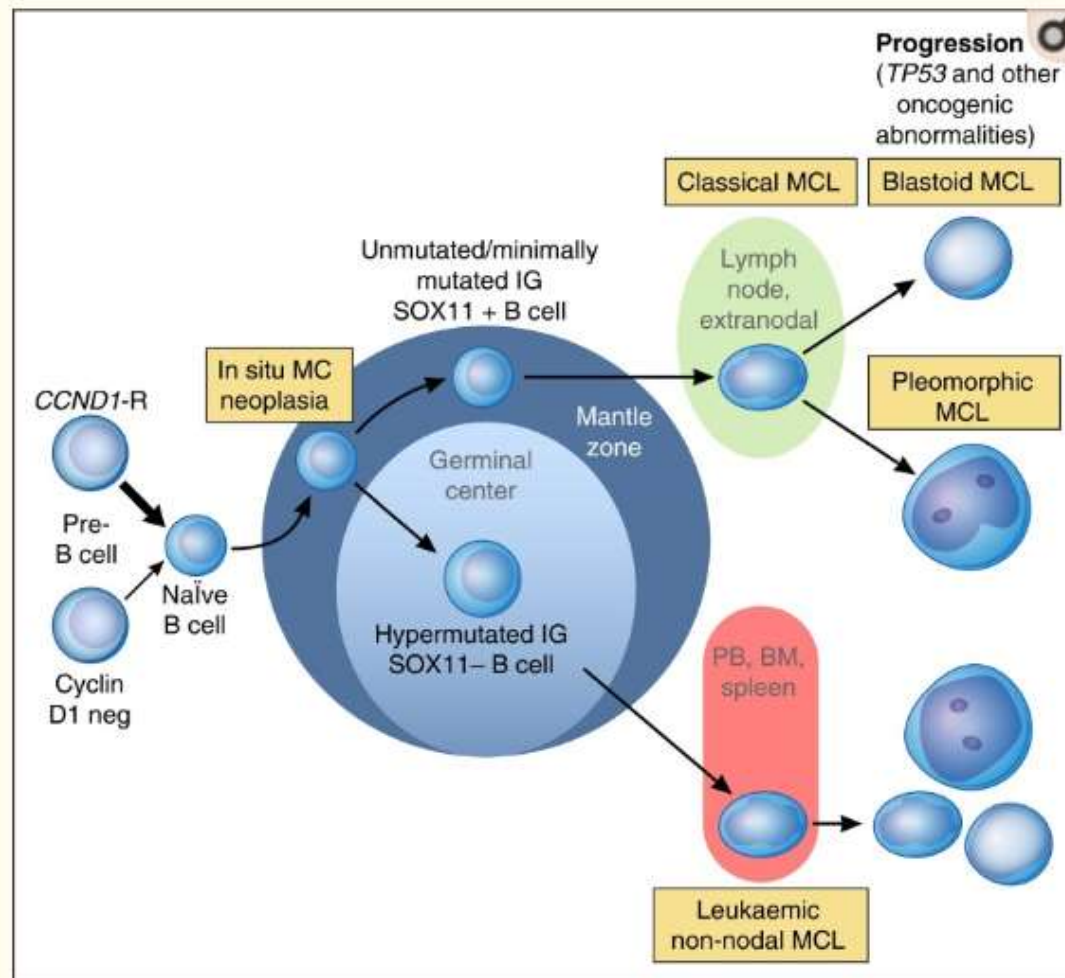
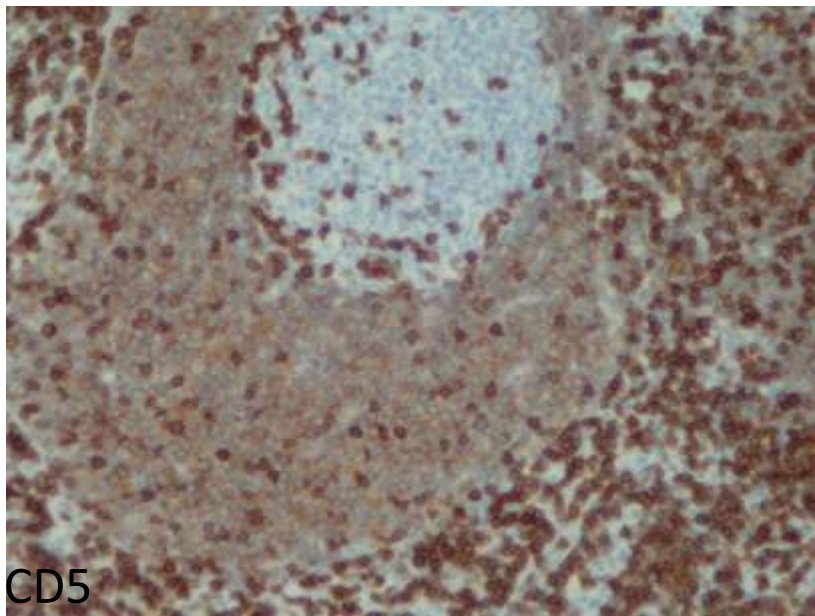


Figure 2

Proposed model of molecular pathogenesis in the development and progression of major subtypes of MCL. Precursor B cells usually with but sometimes without a *CCND1* rearrangement mature to abnormal naïve B cells which may initially colonize, often the inner portion of the mantle zones, representing ISMCN.

Mantelzelllymphom (MCL)

CCD1



Zelluläre Herkunft

Periphere, naive, reife B-Zellen, die die CD5+/CD20+/CD23- Subpopulation der Mantelzellen darstellen

Zytologie – Histologie

Etwa noduläres Infiltrat von zentrozytoiden Tumorzellen mit Kerneinkerbungen (unregelmäßige Kerumrisse) um die reaktiven, Bcl-2 negativen Keimzentren

Phenotyp:

CD5+/CD20+/Cyclin D1+/IgM/D+

Genotyp:

t(11;14)(q13;q32) infolge dessen CCD1 Proliferationsförderndes Gen wird zu dem IgH Promoter umgelagert und wegen Deregulierung überexprimiert. Es wird ein umgestürztes Gleichgewicht vom Zellzyklus mit bevorzugter Zellproliferation zur Folge haben

Mantelzelllymphom (MCL)

CCD1

614-00

Lymphomatoide Polypose

Zelluläre Herkunft

Periphere, naive, reife B-Zellen, die die CD5+/CD20+/CD23- Subpopulation der Mantelzellen darstellen

Zytologie – Histologie

Etwa noduläres Infiltrat von zentrozytoiden Tumorzellen mit Kerneinkerbungen (unregelmäßige Kerumrisse) um die reaktiven, Bcl-2 negativen Keimzentren

Phenotyp:

CD5+/CD20+/Cyclin D1+/IgM/D+

Genotyp:

t(11;14)(q13;q32) infolge dessen CCD1 Proliferationsförderndes Gen wird zu dem IgH Promoter umgelagert und wegen Deregulierung überexprimiert.

Es wird ein umgestürztes Gleichgewicht vom Zellzyklus mit bevorzugter Zellproliferation zur Folge haben

Organbefall:

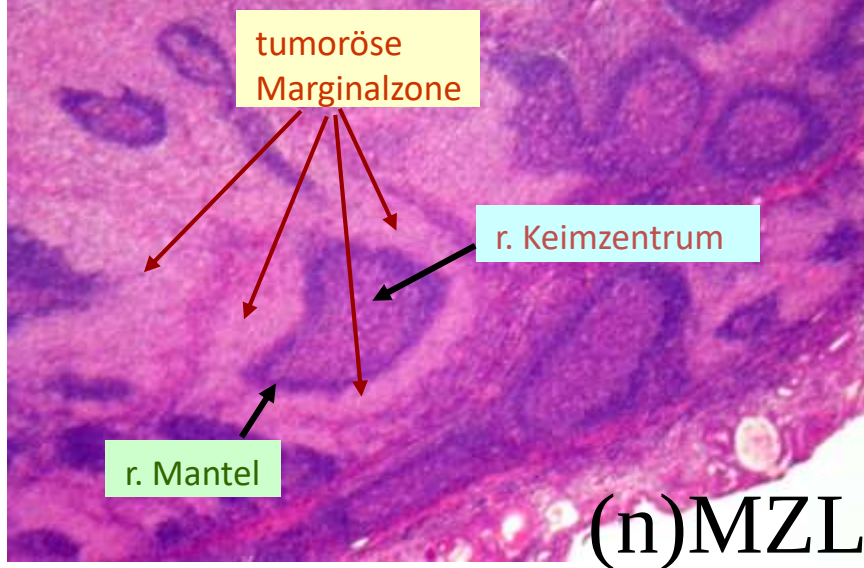
hauptsächlich LKN

In GI: wächst in multipler polypöser Form

Prognose:

Sehr schlecht (Regelbrecher)

Marginalzonen B-Zell-Lymphom



Organbefall:

nodales, in der Mehrheit extranodales (GI, -Haut, Schilddrüse, Speicheldrüse, -Konjunktiva, usw.)

Phänotyp: nicht pathognomonisch

Genotyp: nicht pathognomonisch

Histologie: tumoröse Proliferation von monozytoiden-B-Zellen um residuale Sekundäre Follikeln und weist die 'invertedes follikuläres Wachstumsmuster' und ein noduläres Infiltrat auf.

2. Extranodales MZL

Im Rahmen einer chr. Entzündung, Antigen-Stimulation, Autoimmunerkrankung kann sich lymphatisches Gewebe auch in Organen ansiedeln, die primär kein solches Gewebe enthalten. z.B.

Chr. Gastritis – *Helicobacter pylori*

Parotis (MESA) – Sjögren Syndrom

Schilddrüse – Hashimoto thyroiditis

Chr. Konjunktivitis – *Chlamydia psittaci*

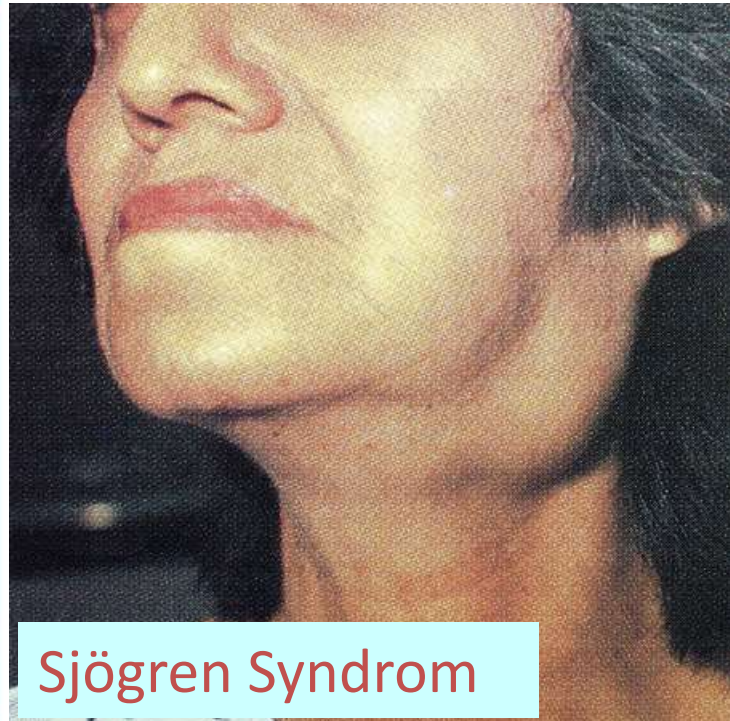
Dünndarm (IPSID) – *Campylobacter jejuni*

Chr. dermatitis – *Borrelia burgdorferi*

Es ist als MALT-Akquisition bekannt.

1.





Sjögren Syndrom

2. Extranodales MZL

Im Rahmen einer chr. Entzündung, Antigen-Stimulation, Autoimmunerkrankung kann sich lymphatische Gewebe auch in Organen ansiedeln, die primär kein solches Gewebe enthalten. z.B.

Chr. Gastritis – *Helicobacter pylori*

Parotis (MESA) – Sjögren Syndrom

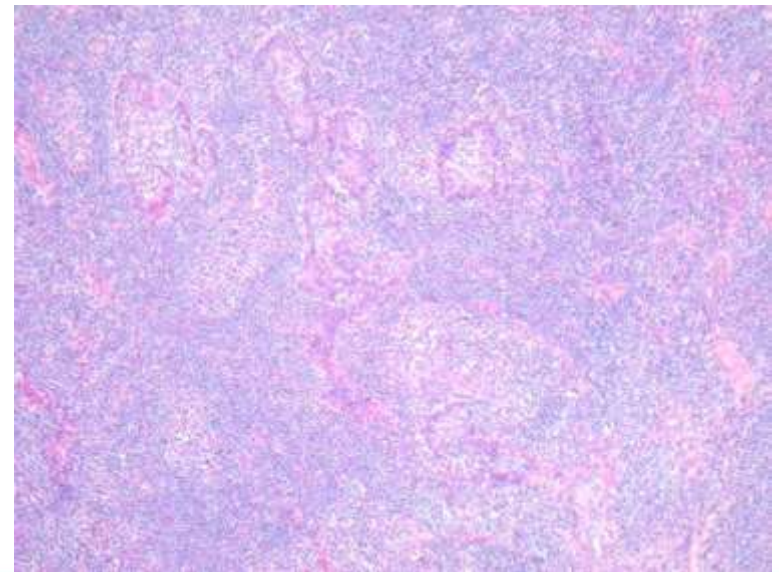
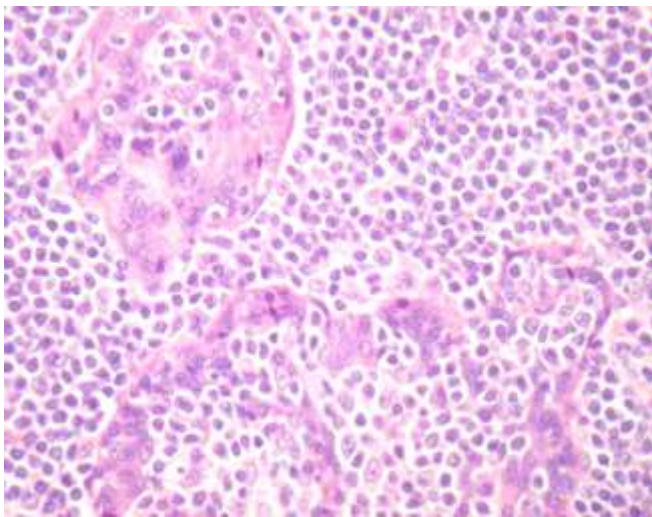
Schilddrüse - Hashimoto thyroiditis

Chr. Konjunktivitis – *Chlamydia psittaci*

Dünndarm (IPSID) - *Campylobacter jejuni*

Chr. dermatitis – *Borrelia burgdorferi*

Es ist als MALT-Aquisition bekannt.



Lunge (BALToma – eMZL)

2. Extranodales MZL

Im Rahmen einer chr. Entzündung, Antigen-Stimulation, Autoimmunerkrankung kann sich lymphatische Gewebe auch in Organen ansiedeln, die primär kein solches Gewebe enthalten. z.B.

Chr. Gastritis – *Helicobacter pylori*

Parotis (MESA) – Sjögren Syndrom

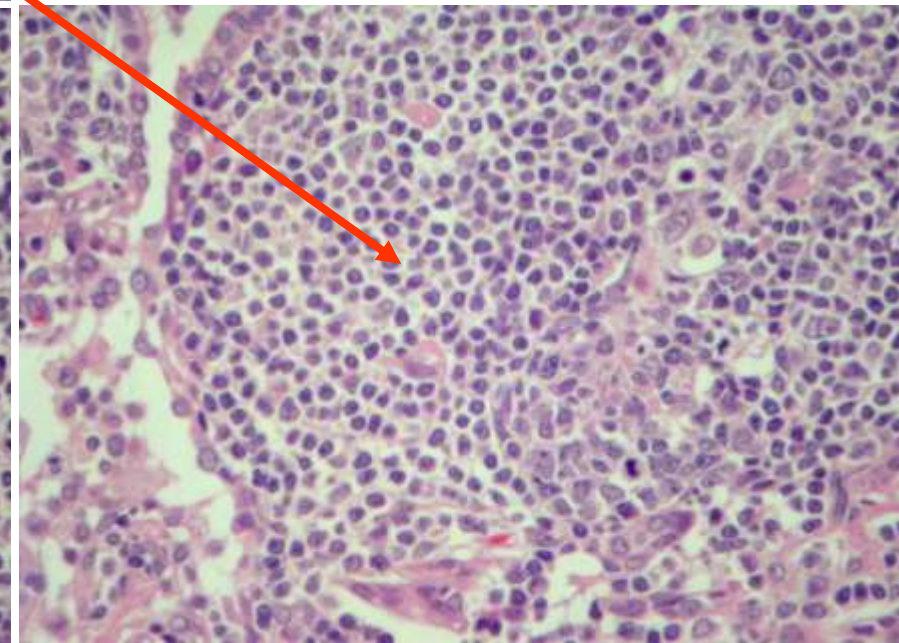
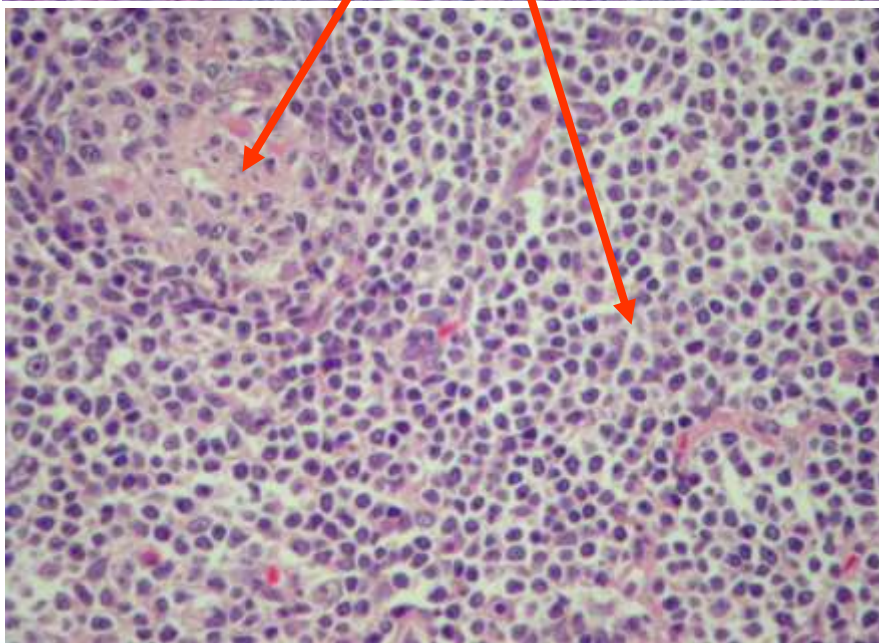
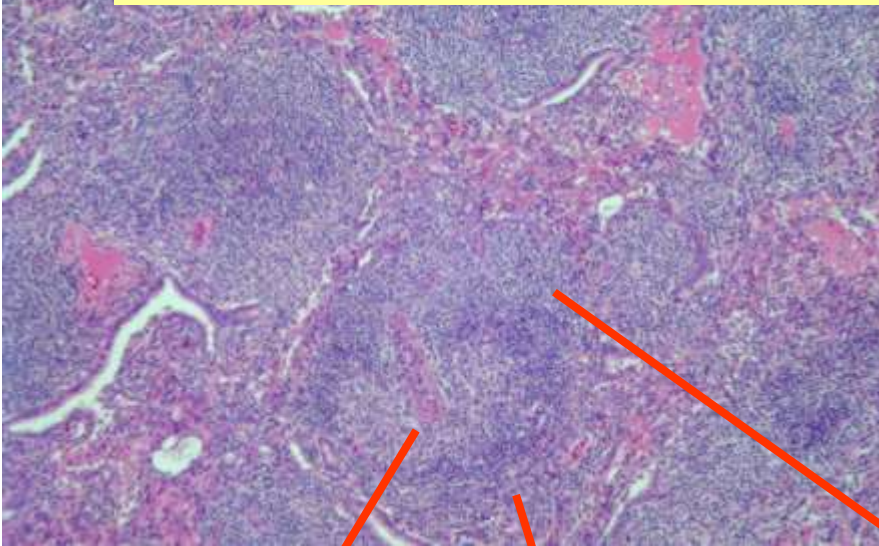
Schilddrüse – Hashimoto thyroiditis

Chr. Konjunktivitis – *Chlamydia psittaci*

Dünndarm (IPSID) – *Campylobacter jejuni*

Chr. dermatitis – *Borrelia burgdorferi*

Es ist als MALT-Akquisition bekannt.



Konjunktiva

Extranodales MZL

Im Rahmen einer chr. Entzündung, Antigen-Stimulation, Autoimmunerkrankung kann sich lymphatisches Gewebe auch in Organen ansiedeln, die primär kein solches Gewebe enthalten. z.B.

- Chr. Gastritis – *Helicobacter pylori*
- Parotis (MESA) – Sjögren Syndrom
- Schilddrüse – Hashimoto thyroiditis
- Chr. Konjunktivitis – *Chlamydia psittaci*
- Dünndarm (IPSID) – *Campylobacter jejuni*
- Chr. dermatitis – *Borrelia burgdorferi*

Es ist als MALT-Akquisition bekannt.

Weiterentwicklung dieser Läsionen:

Polyklonale MALT Akquisition (IHC, PCR)

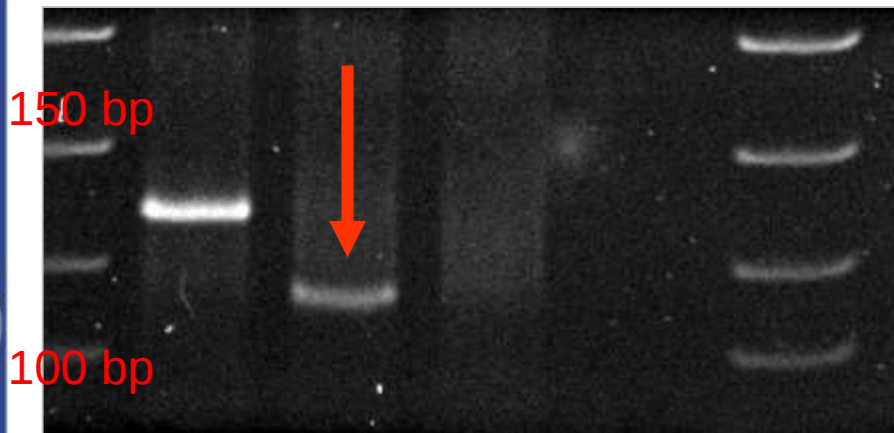
Monoklonale MALT Akquisition

Trotz dem klonalen Zellwachstum kann den Verlauf auch in diesem Stadium aufgehalten und geheilt werden (z.B. *H.pylori* Eradikation)

Es kommt später aber eine t(11;18) Aberration, zustande, wobei ein Apoptoseinhibitor Gen (API Auf Kr. 11) vom MALT-1 Gen dereguliert wird Und die Krankheit progredieren wird.

Klinisch: Lymphom Stadium

M K⁺ S K⁻



Multiples Myelom-1

Ausgangzellpopulation:

Reife Plasmazellen

Organbefall:

KM ist obligatorisch mit multipler nodulärer Proliferation von Pl-Zellen die osteolitischen Läsionen und HyperCa++ verursachen (CRAB)

Es kann sich ins Weichgewebe ausbreiten

Phenotyp:

CD38+/CD138+/ CD20-/CD45-

CD56+ (NK-Zell Marker)

CD33+ (myelomonozytärer Marker)

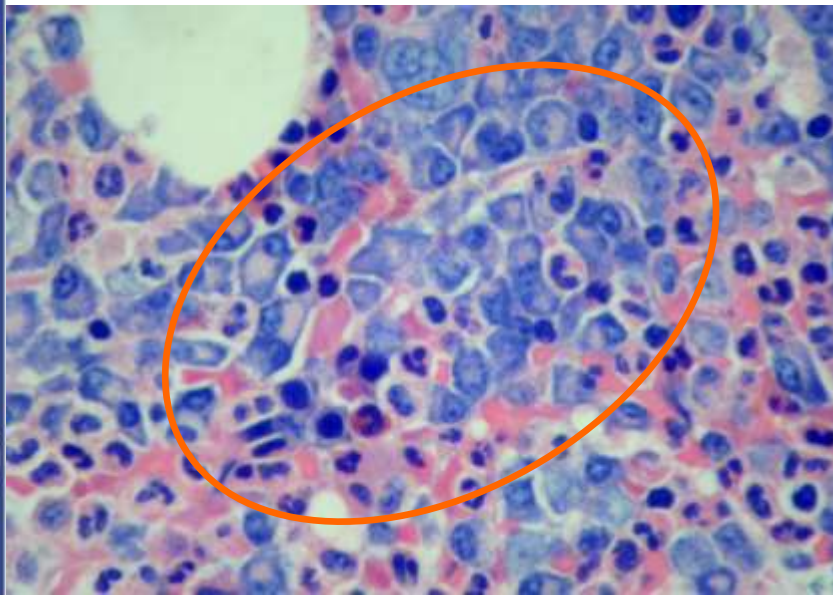
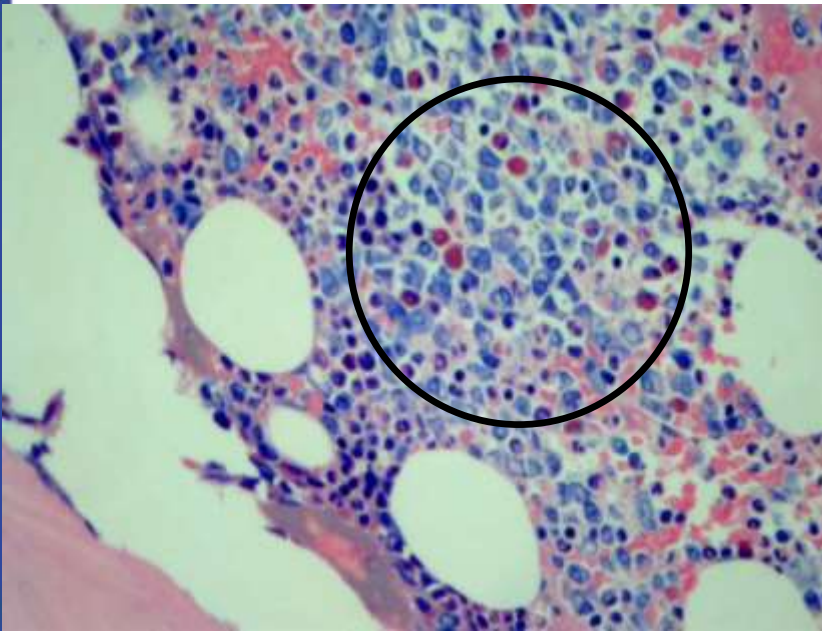
GPIIb/IIIa+ (megakaryozytärer Marker)

Glykophorin+ (Erythrozyten Marker)

Genotyp

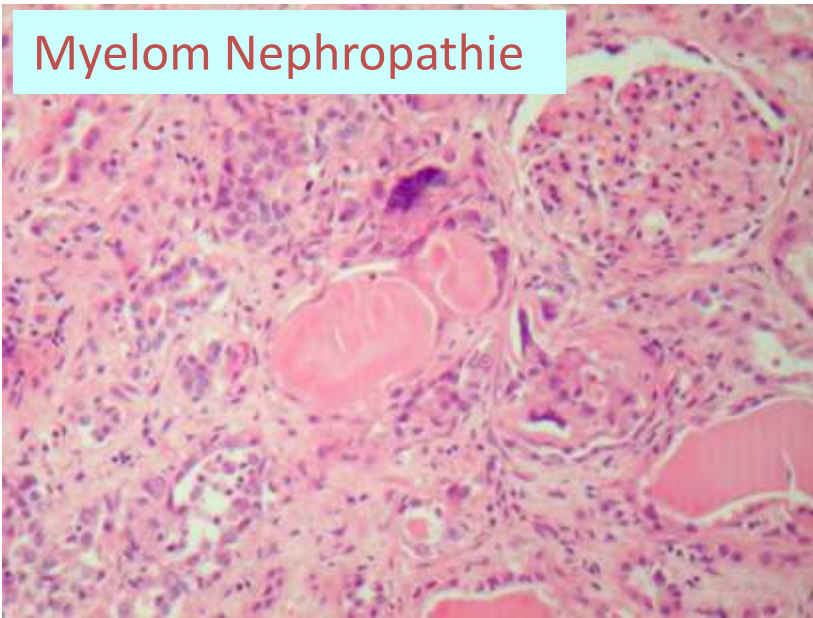
t(4;14) (FGFR3 – IgH Umlagerung

13q14 und 17p13 Deletion **Schlechte Pr**



Multiples Myelom-2

Myelom Nephropathie



Amyloidose von AL Typ

Immunelektrophorese

Eine M-Komponente (extra Gipfel) in der γ -Globulin Region (Paraprotein)

Dg.:

IHer Nachweis von monoklonalen Pl-Zellen in Knochenstanzbiopsie

Komplikationen:

1. Myelom Nephropathie

Übersekretierte Ig Lichtkette und Fragmente werden in den Nieren in 25% ausgeschieden (Bence-Johnes Protein). Gerinnung des proteinreichen Filtrats in Form von Zylindern verursacht einen **Durchflußstopp**, granulomatöse Entzündung, **Azotämie**, **Urämie**.

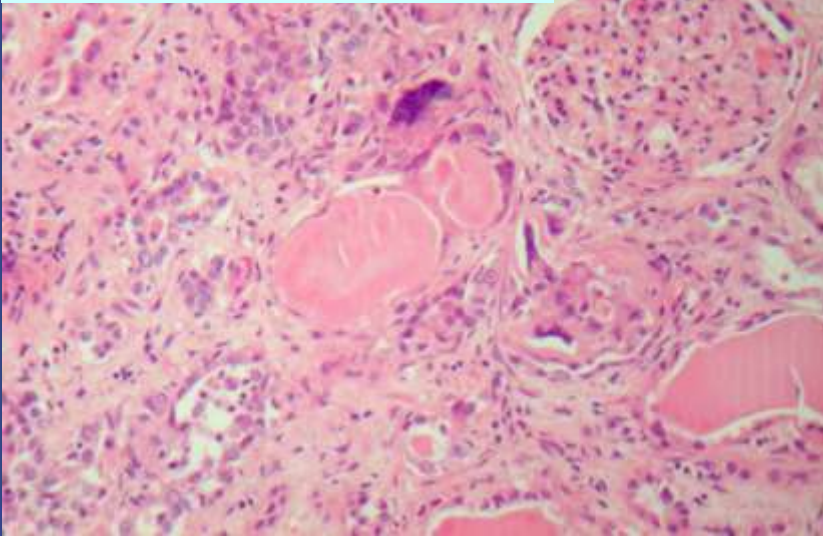
2. Keilförmige Kompression von Wirbel

3. Generalisierte Amyloidose

Prognose: infaust (Heilung nur mit Stammzelltransplantation)



Myelom Nephropathie



Amyloidose von AL Typ

Multiples Myelom-3

MGUS

Monoklonale Gammopathie mit
Undeterminierter Bedeutung

Vorstufe des MM mit indolentem,
jahrenlangem, langsam progredierendem, 'smoldering' Verlauf

<30 gr/l Paraprotein

< 10% Plasmazellen in KM

Kein Skelettbefall

Wird schließlich in einem vollständig
ausgeprägten MM münden

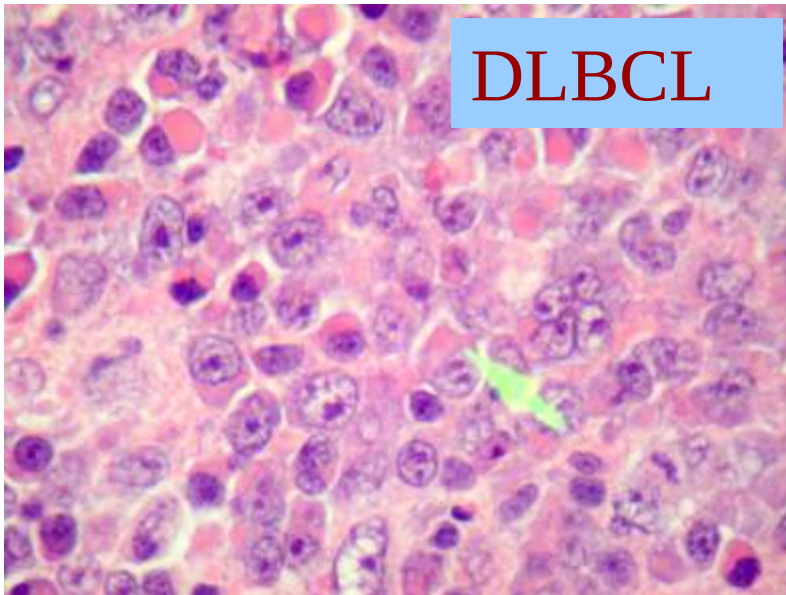
Lokales Plasmozytom

Klonale, aber lokalisierte, benigne
Proliferation von Pl-Zellen

(Nasopharynx – Hauptbronchien)

Diffuses, großzelliges B-zell-Lymphom

DLBCL



Allg.: Die häufigste, heterogene Gruppe (30%) von nHL mit histologischem Aufbau aus groß-Zelligen Tumorelementen und raschem, aggressivem Wachstum. Es kann primär oder sekundär (Richter Sy.) sein .

Altersgipfel:

65 Jahre (kann in allen Lebensalter vorkommen).

Histologie:

Große Tu-Zellen, deren normale Äquivalente entweder blastären KZ-Zellen (ZBen) oder postfollikulären Pl-Zellvorläufern (IBen, PBen) entsprechen.

1. DLBCL von KZ-Typ: CD10+ / CD20+

2. DLBCL von ABZ-Typ: Bcl-6+ /

MUM1+ / CD20+

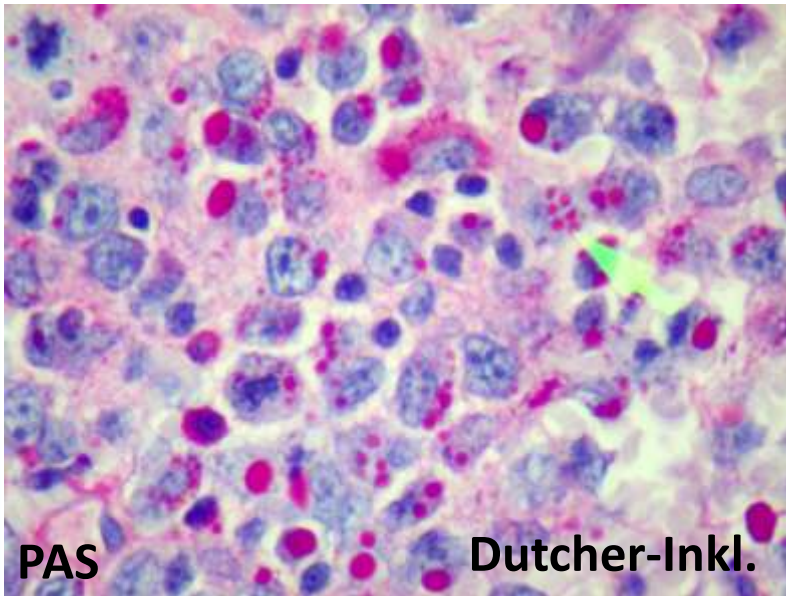
Subtypen nach der eigenartigen Klinikopathologie:

1. Mediastinales DLBCL

2. Intravaskuläres DLBCL

3. Lymphomatoide Granulomatose (multifokales, EBV assoziiertes, T-zell reiches DLBCL)

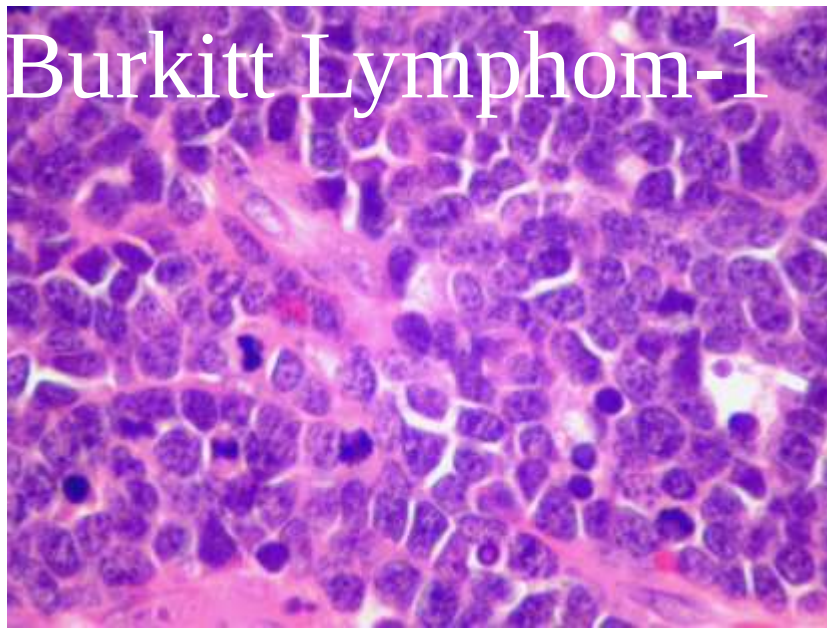
4. DLBCL nach Transplantation



PAS

Dutcher-Inkl.

Burkitt Lymphom-1



Endemische Variante:

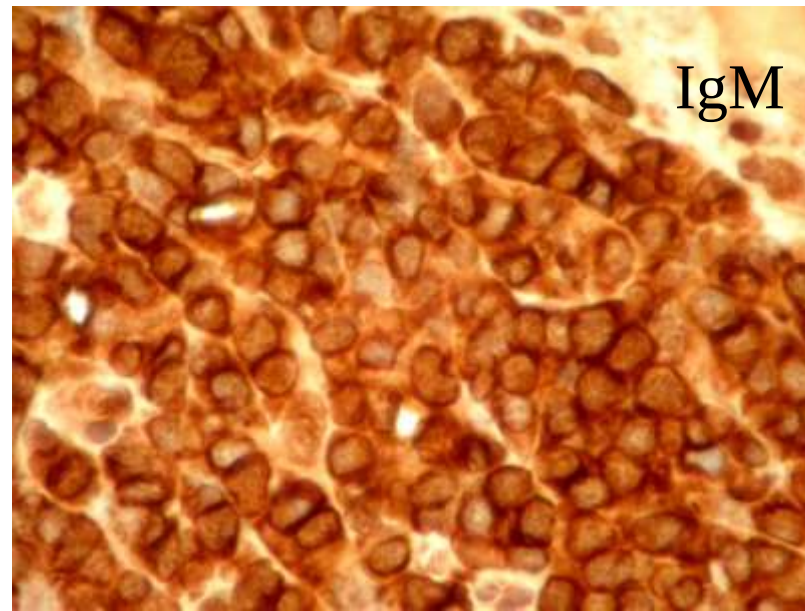
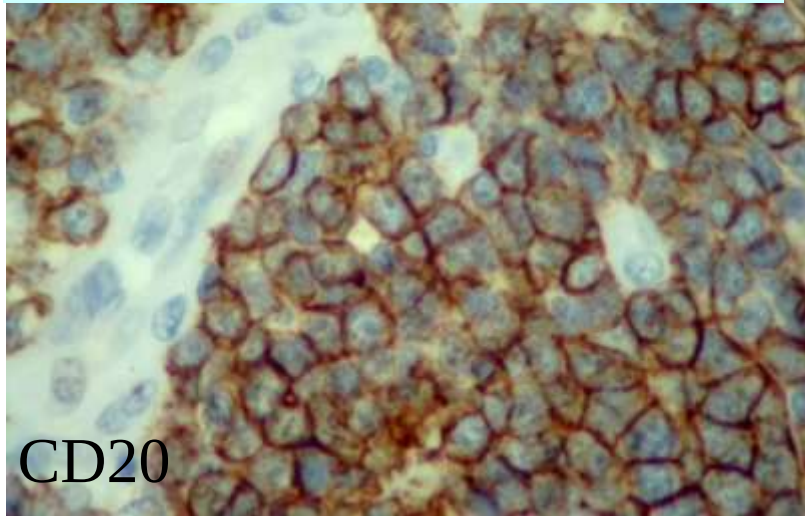
Beim äquatorialafrikanischen Kindern
Kiefer-, Unterkiefer und Schädelskelett Befall
100% EBV+

Sporadische, 'weiße' Variante:

In westlichen Industrieländer. 15% EBV+
Sie tritt häufig extranodal (abdominales,
zökales, gonadales Tumorwachstum) auf.
Leukämisches Blutbild kann in beiden Formen
Vorhanden sein.



Burkitt Lymphom-2



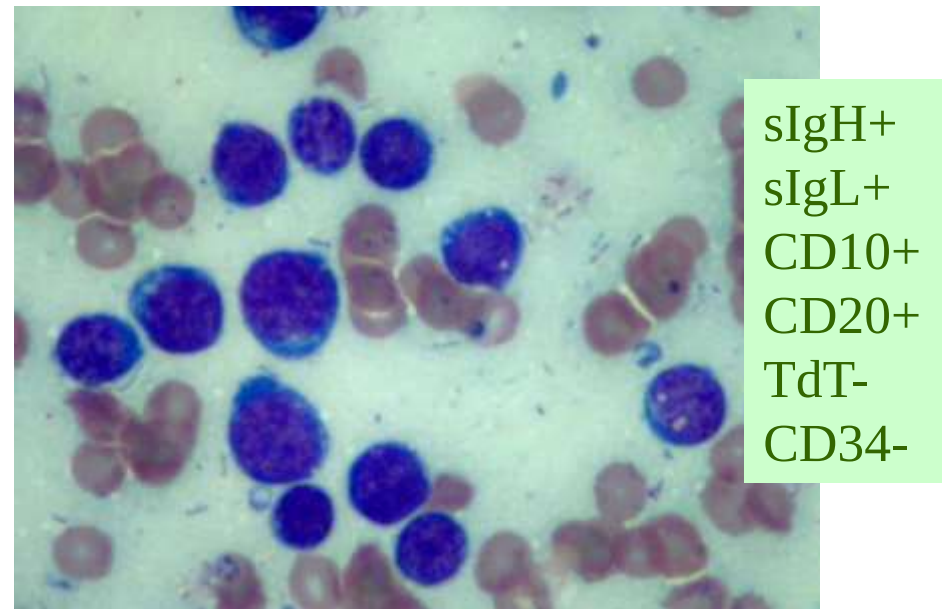
Ausgangszelle: primäre, follikuläre B-Blast

Phänotyp: CD10, CD20, IgM/κ oder λ
TdT-, CD34-

Genotyp: t(8;14), t(2;8), t(8;22)

c-myc wird unter die Kontrolle von IgH / IgL geraten infolge dessen c-myc überexprimiert wird.

Histologie: Proliferationsrate von fast 100%
zahlreiche Apoptosen und Sternhimmelbild wegen der Zelltrümmermakrophagen



T-Zell-Lymphoms

Vorläufer-T-Zell-Neoplasien

Vorläufer-T-lymphoblastische Leukämie/Lymphom ←
blastisches NK-Zell-Lymphom

Reife T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien

T-Zell-Prolymphozytische Leukämie
T-Zell-großzellige granuläre lymphatische Leukämie
Aggressive NK-Zell-Leukämie
Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom
extranodales NK-/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ
hepatosplenisches T-Zell-Lymphom ←
subkutanes Pannikulitis-ähnliches T-Zell-Lymphom
Mycosis fungoides ←
primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom ←
peripheres T-Zell-Lymphom, unspezifiziert ←
angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom ←
anaplastisches großzelliges Lymphom ←
lymphomatoide Papulose ←



Pre-T-ALL

Ausgangszellen:

Unreife kortikale Thymusblasten

Altersgipfel:

Kindes- und Jugendalter (2. Dekade)

Organbefall:

Ein tumoröses mediastinales Wachstum mit oder ohne Blut- und KM-Befall

Phenotyp:

CD1a, CD2, CD3, CD4-CD8, CD5, CD7
CD34, TdT, CD99

Genotyp:

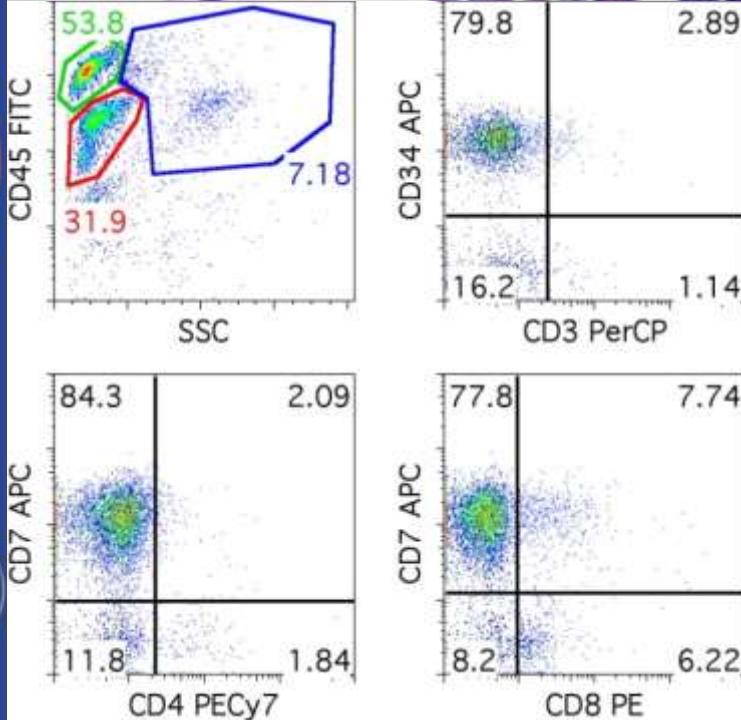
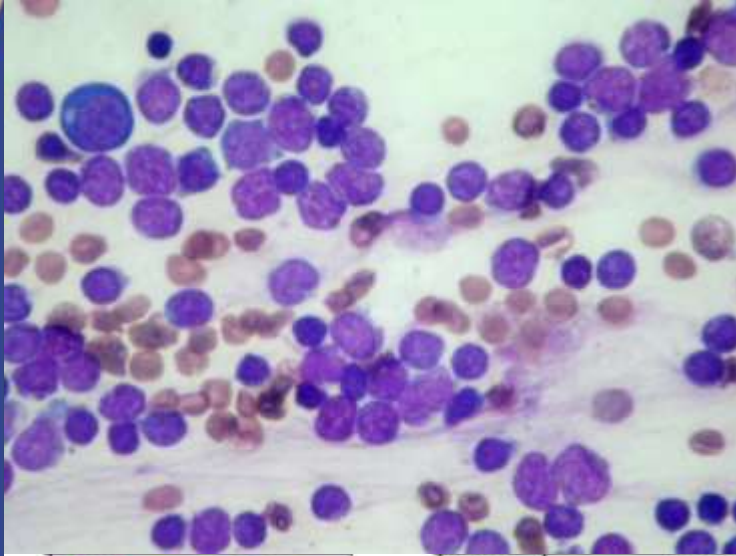
TCR γ -Umlagerung

Zytologie:

kleine Blasten mit hirnrindenartig gelappten Kernen; PAS+en i.z. Granulen; unifokale säure-Phosphatase Positivität

Prognose:

80 - 85% der Patienten können endgültig Geheilt werden



T-ML-unspezifiziert

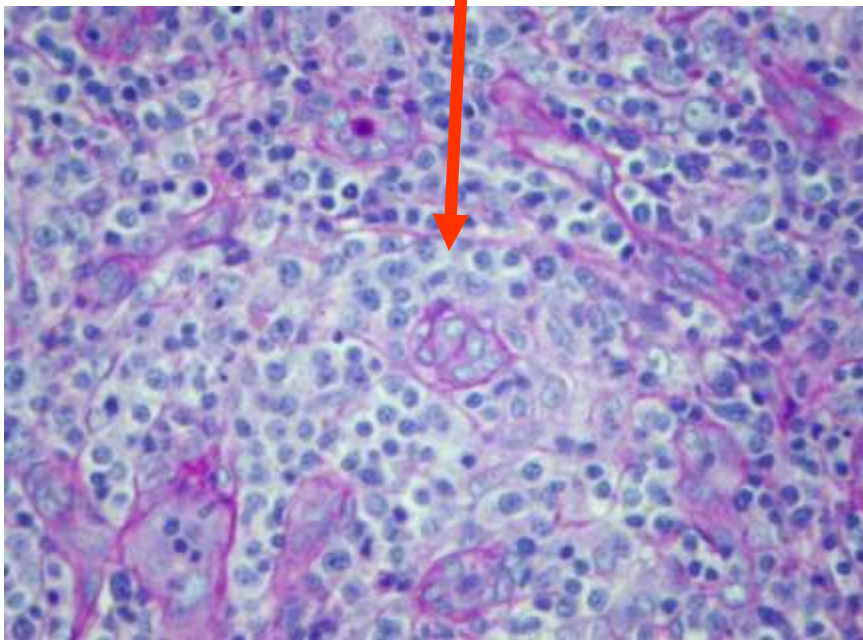
Weniger häufige Gruppe von MLen, die von reifen T-Zellen ausgehen und in Allgemeinen aggressiver wachsen als entsprechende B-Zell Lymphome aufweisen. Häufig können sie aufgrund der Morphologie und des Phänotyps weiter nicht unterteilt werden.

Histologie

Proliferation der in variablem Maße atypische, CD3, CD5, und CD4/CD8+-en T-Zellen, Vermehrung von parakortikalen strukturellen Bestandteilen (EV) + eo.Gr.

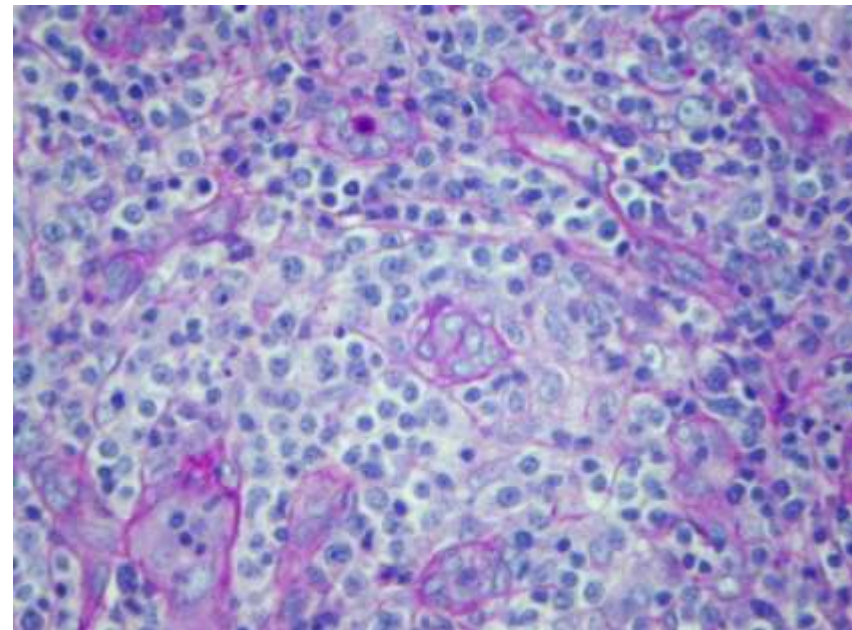
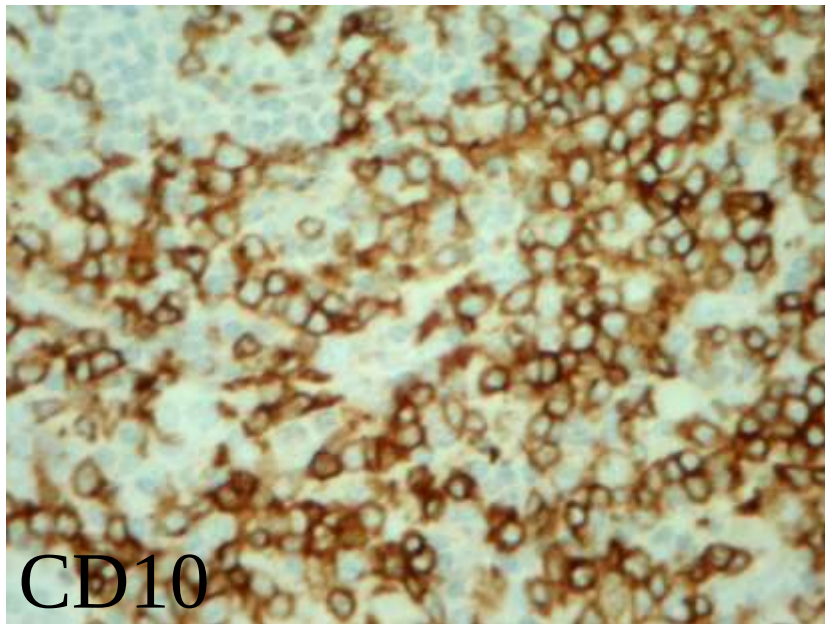
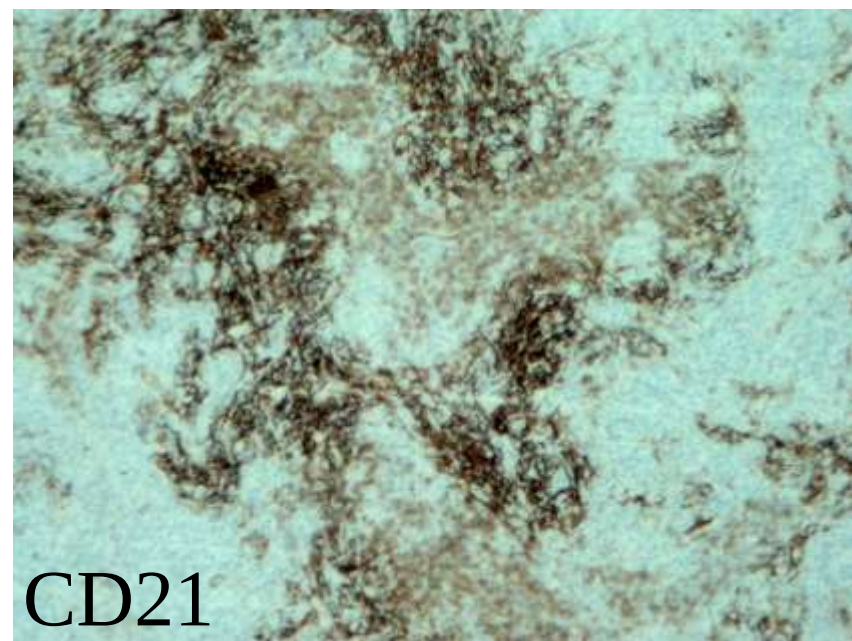
Klinikopathologische Sonderformen

1. Angioimmunoblastisches Lymphom



Angioimmunoblastisches TCL

atypische T-Zellen
Polyclonale B-PB-en, IB-en
aus follikulären CD3 – CD10(!)
positiven T_H-Zellen
CD21+ FDZ Netzwerk



T-ML-unspezifiziert

Weniger häufige Gruppe von MLen, die aus reifen T-Zellen ausgehen und in Allgemeinen aggressiver wachsen als entsprechende B-Zell Lymphome

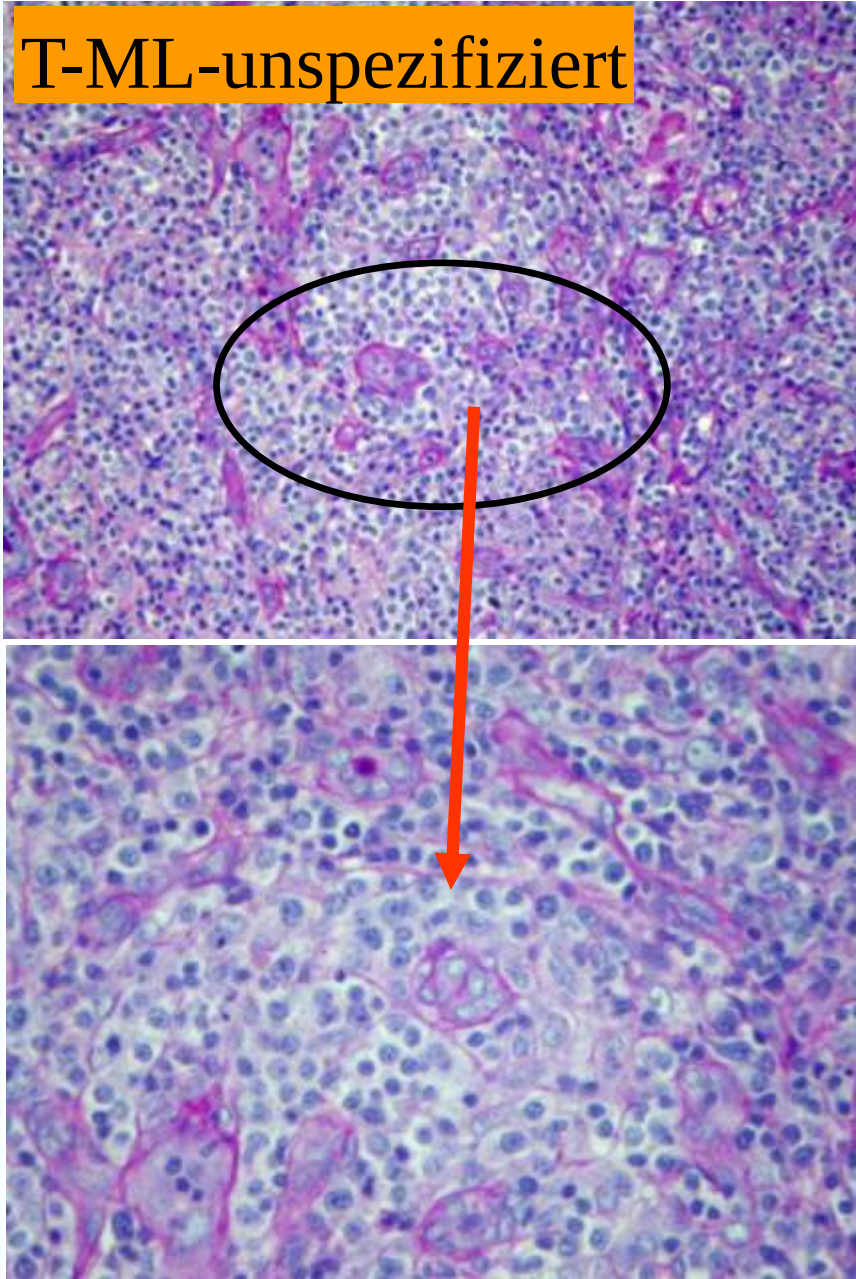
Häufig können sie aufgrund der Morphologie und des Phänotyps weiter nicht unterteilt werden.

Histologie

Proliferation der in variablem Maße atypischen, CD3, CD5, und CD4/CD8+-en T-Zellen, Vermehrung von parakortikalen strukturellen Bestandteilen (EV) + eo.Gr.

Klinikopathologische Sonderformen

1. Angioimmunoblastisches Lymphom
2. Anaplastisches, großzelliges T-Zell ML
 - ALCL nodale Variante
 - ALCL kutane Variante



nALCL

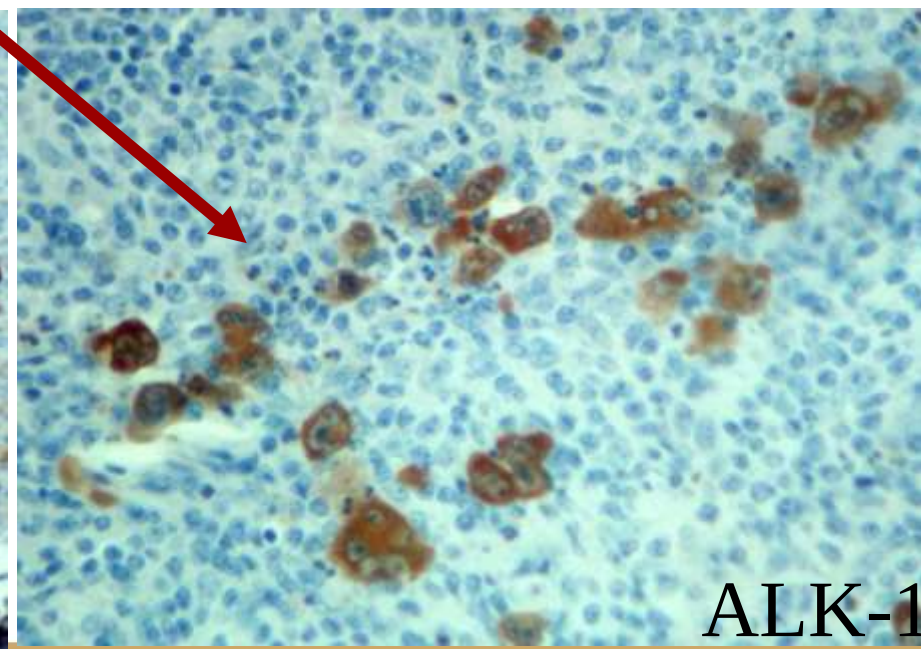
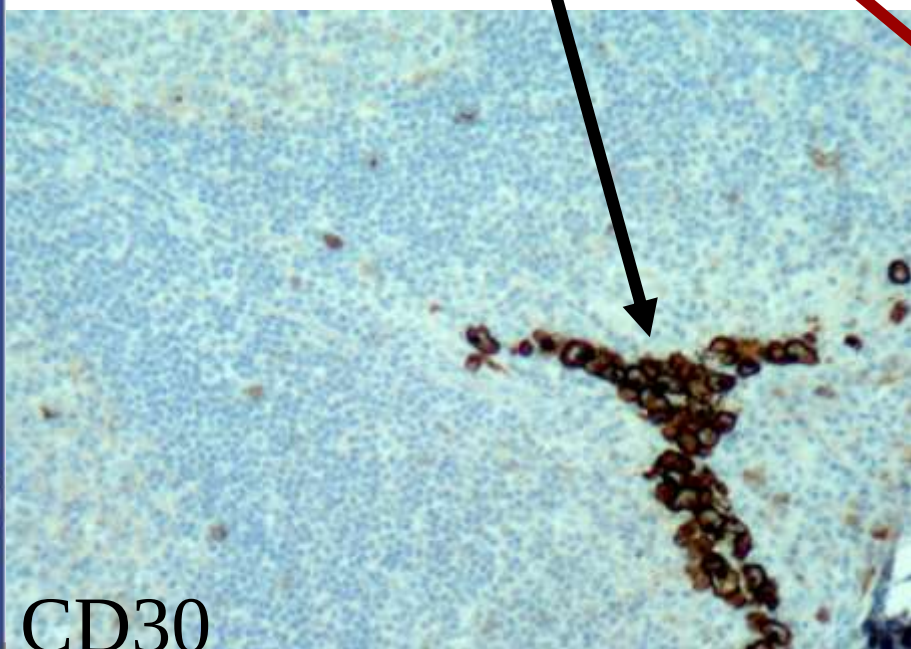
CD3-

CD30+

ALK-1-/+

t(2;5) (ALK-NPM)

TZR-umgelagert

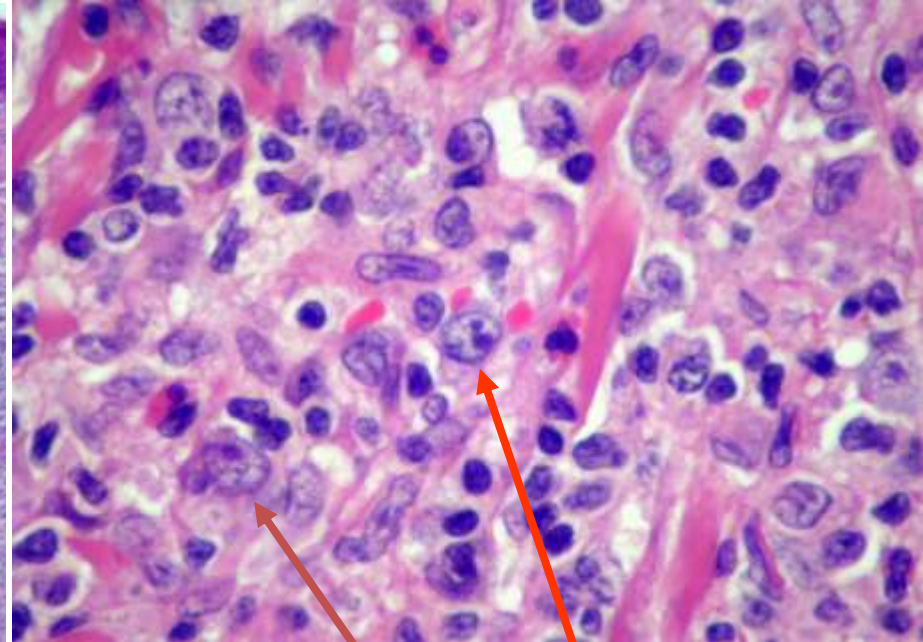


CD30

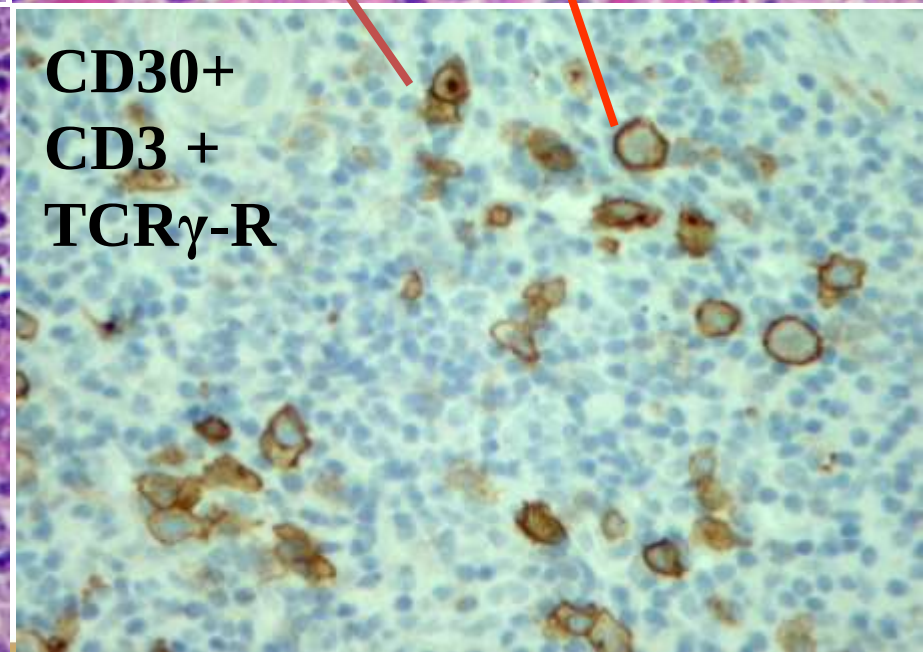
ALK-1



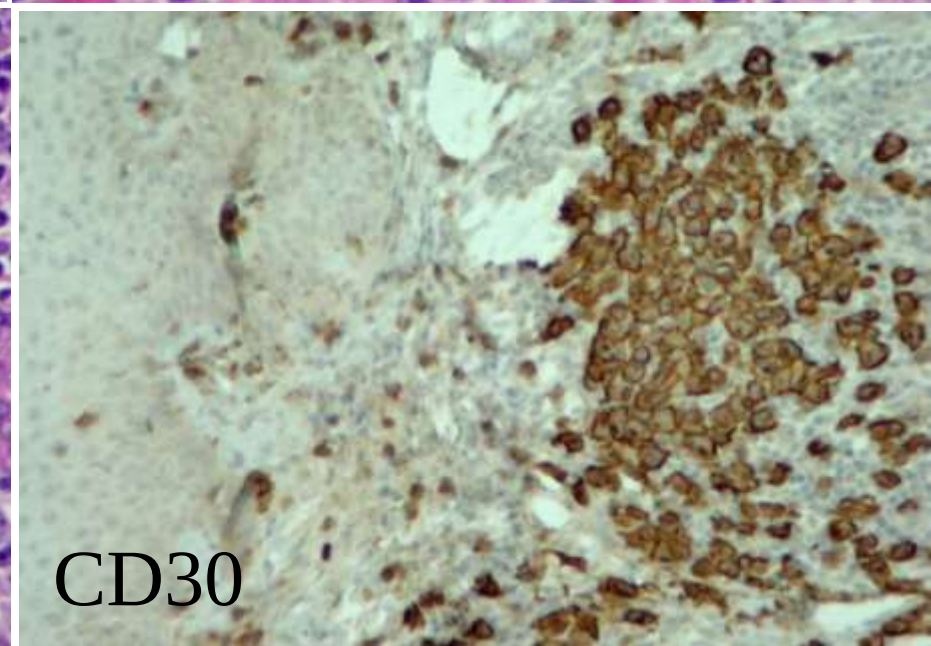
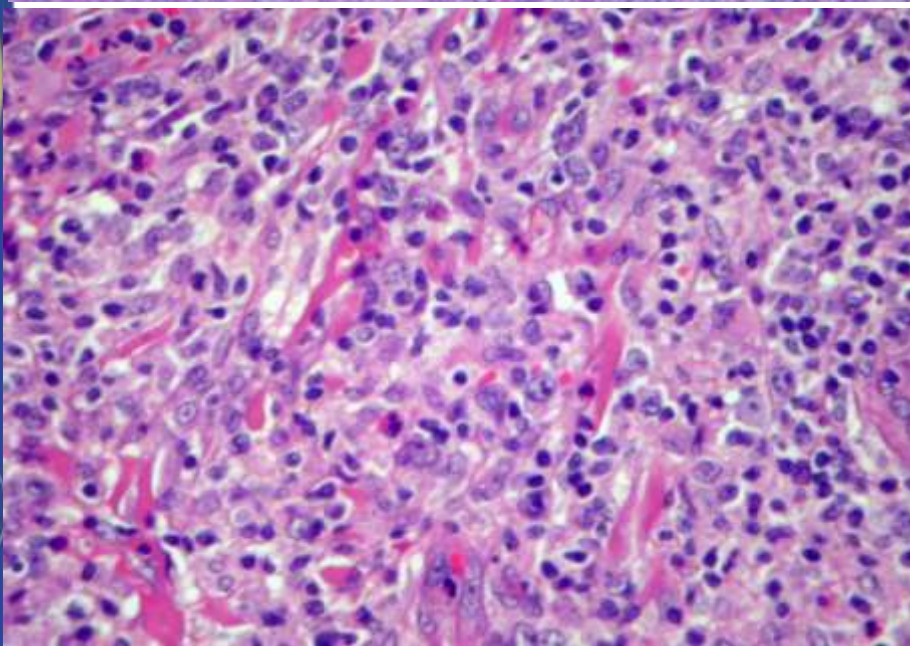
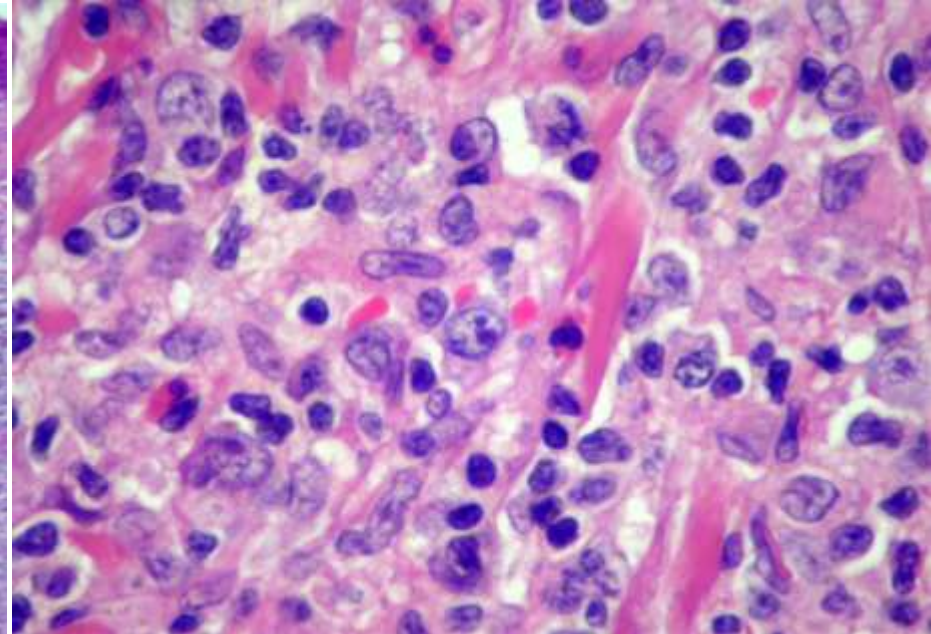
**kutane CD30+ LPD
(LyP-A-B-C - cALCL)**



**CD30+
CD3 +
TCR γ -R**



Kutane CD30+ LPD
(LyP-A-B-C - cALCL)



T-ML-unspezifiziert

Weniger häufige Gruppe von MLen, die von reifen T-Zellen ausgehen und im Allgemeinen aggressiver wachsen als entsprechende B-Zell Lymphome

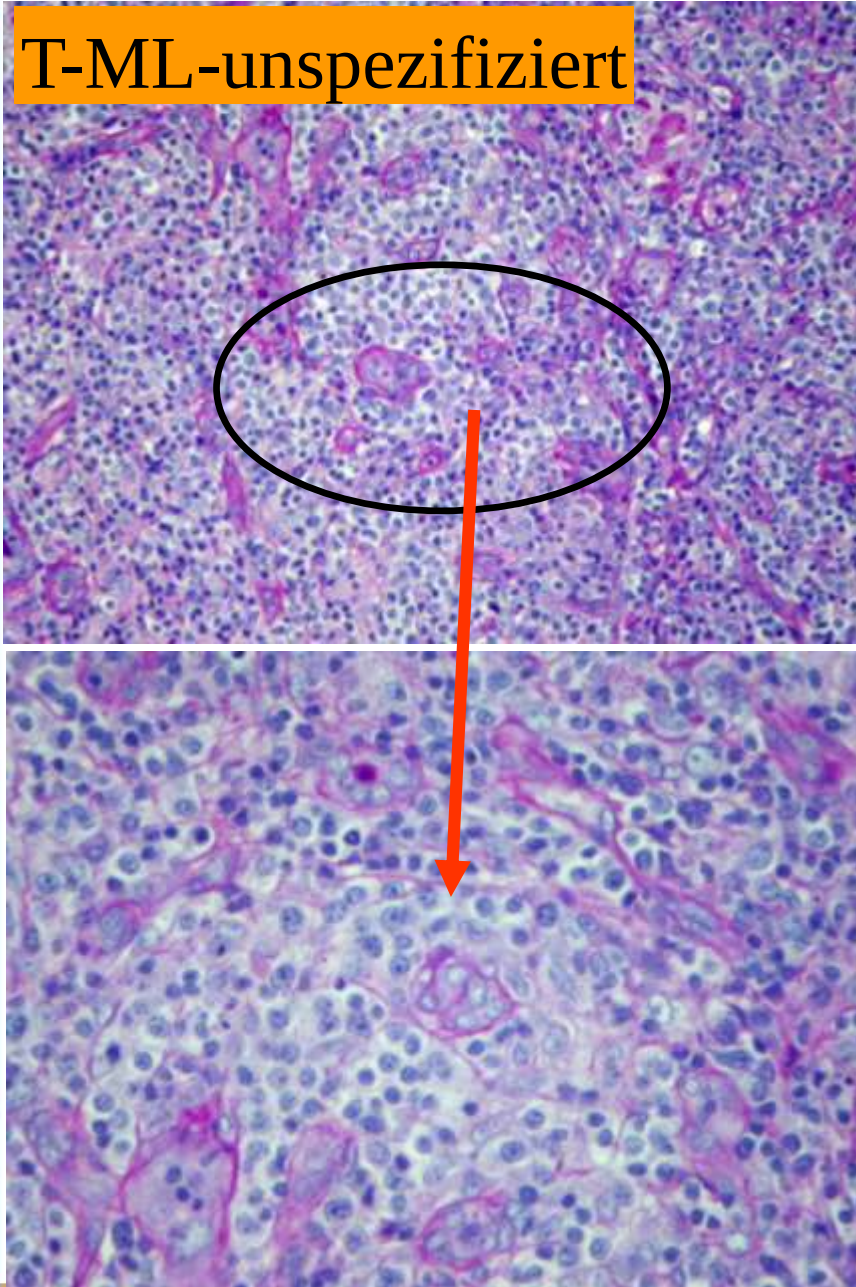
Häufig können sie aufgrund der Morphologie und des Phänotyps weiter nicht unterteilt werden.

Histologie

Proliferation der in variablen Maße atypische, CD3, CD5, und CD4/CD8+-en T-Zellen, Vermehrung von parakortikalen strukturellen Bestandteilen (EV) + eo.Gr.

Klinikopathologische Sonderformen

1. Angioimmunoblastisches Lymphom
2. Anaplastisches, großzelliges T-Zell ML
 - ALCL nodale Variante
 - ALCL kutane Variante
3. Enteropathie-assoziiertes T-ML

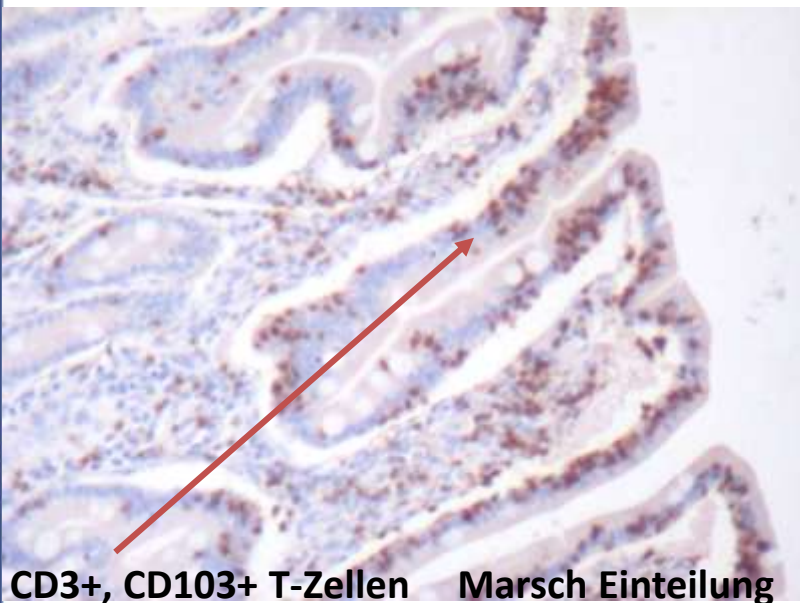


Enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom

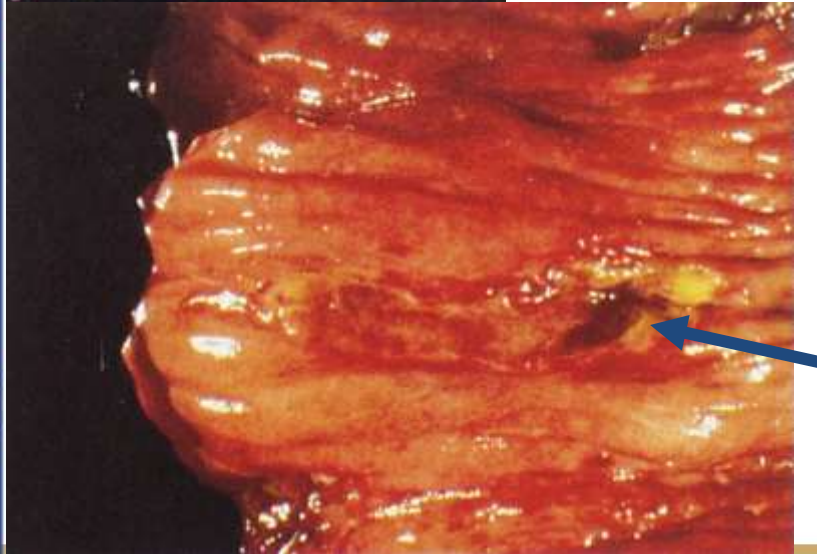
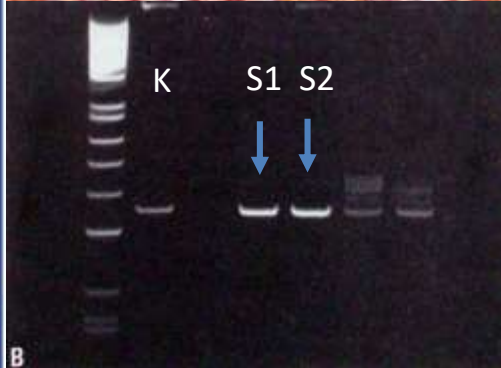
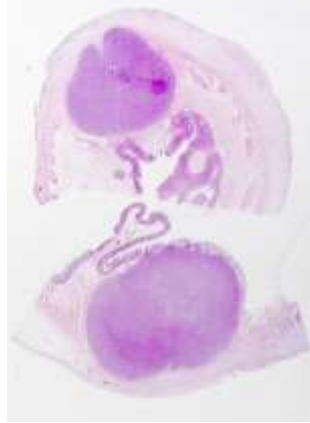
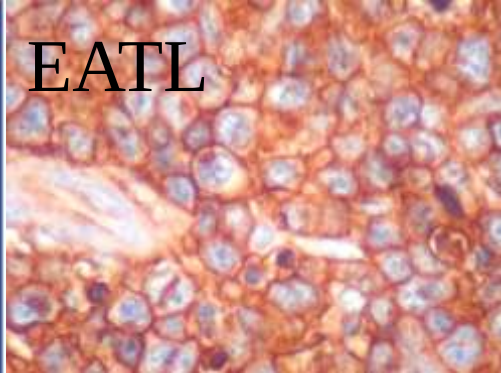
Dünndarm mit
Schwerer Zotten-
atrophie

Komplikation der Therapie-
resistenten glutensensitiven
Enteropathie (Zöliakie)

Zelluläre Herkunft: andauernd
stimulierte, intraepitheliale,
CD103+ T-Zellen im Dünndarm



EATL



Enteropathie-assoziiertes T-Zell Lymphom

Komplikation der Therapie-resistenten
Gluten-Sensitiven Enteropathie (Zöliakie)

Zelluläre Herkunft: andauernd
stimulierte, intraepitheliale, CD103+
T-Zellen im Dünndarm

Phenotyp: CD3+, CD30+, CD103+

Genotyp: TCR γ -Umlagerung

Klinikopathologie: Der bösartige,
hochmaligne Tumor tritt häufig in der
Form einer ulzerativen Jejunitis auf

T-ML-unspezifiziert

Weniger häufige Gruppe von MLen, die von reifen T-Zellen ausgehen und im Allgemeinen aggressiver wachsen als entsprechende B-Zell Lymphome

Häufig können sie aufgrund der Morphologie und des Phänotyps weiter nicht unterteilt werden.

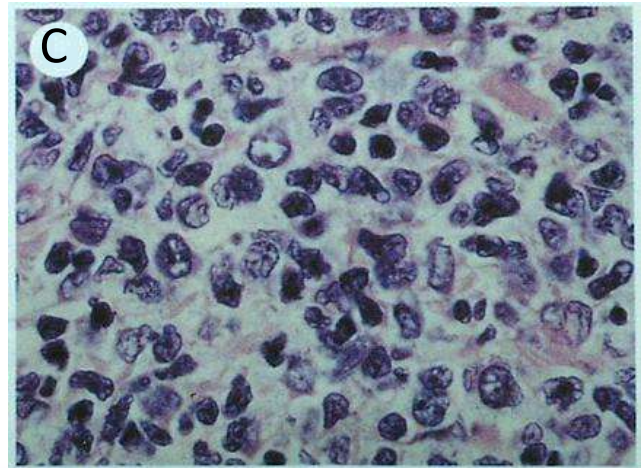
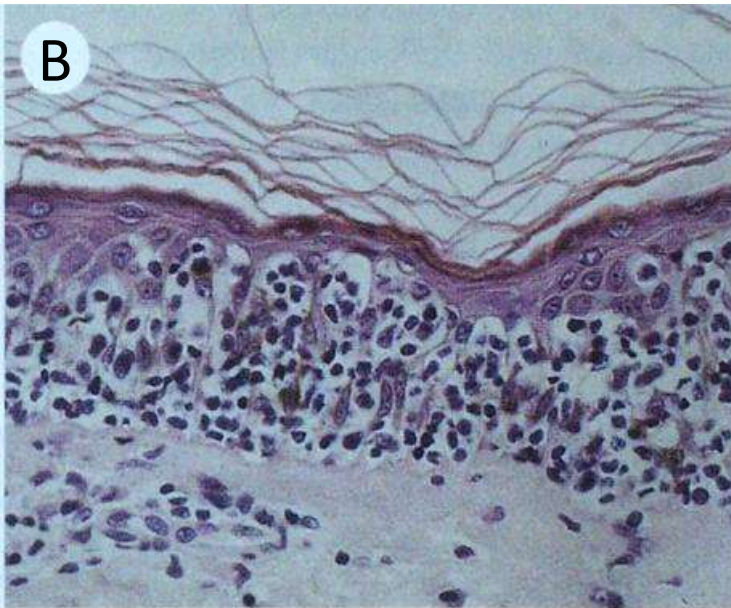
Histologie

Proliferation der in variablem Maße atypischen, CD3, CD5, und CD4/CD8+-en T-Zellen, Vermehrung von parakortikalen strukturellen Bestandteilen (EV) + eo.Gr.

Klinikopathologische Sonderformen

1. Angioimmunoblastisches Lymphom
2. Anaplastisches, großzelliges T-Zell ML
 - ALCL nodale Variante
 - ALCL kutane Variante
3. Enteropathie-assoziiertes T-ML
4. Mykosis Fungoides

Mykosis fungoides (MF)



kutanes Lymphom mit ausgeprägtem
Epidermotropismus (Exocytosis)

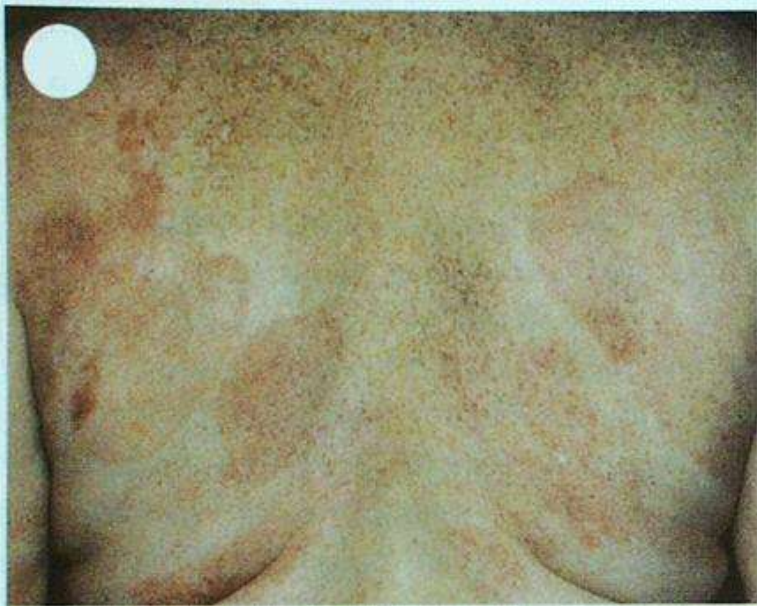
Helperzellphänotyp: CD3+, CD4+, CD30+

Bandartige Infiltration in der papillären
Dermis.

Tumorzellen mit zerebriformen Kernen
(Lutzner-Zellen) werden von gemischten
entzündlichen Zellen umgeben.

Später entwickelt sich eine kleinherdige,
intraepitheliale Ansammlung neoplastischer
Zellen die Pautrier Abszess genannt wird

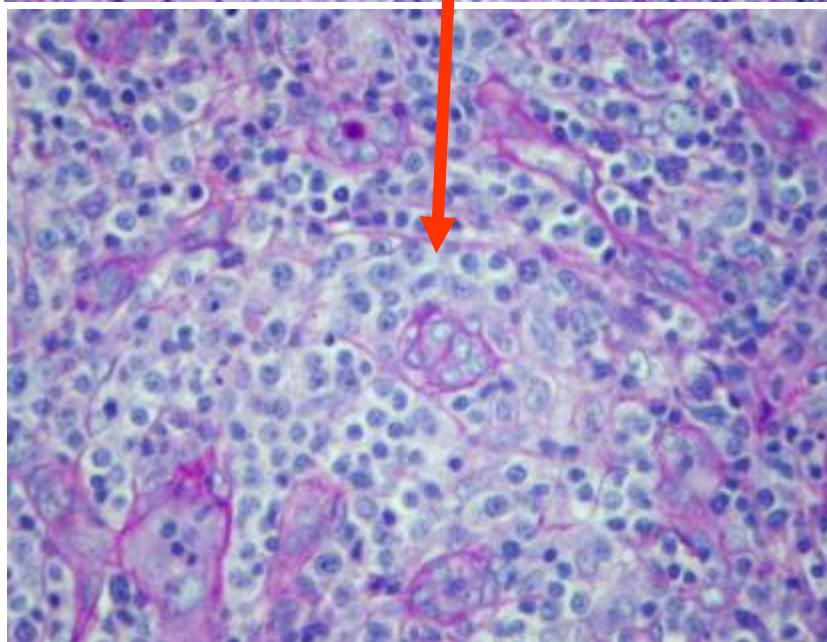
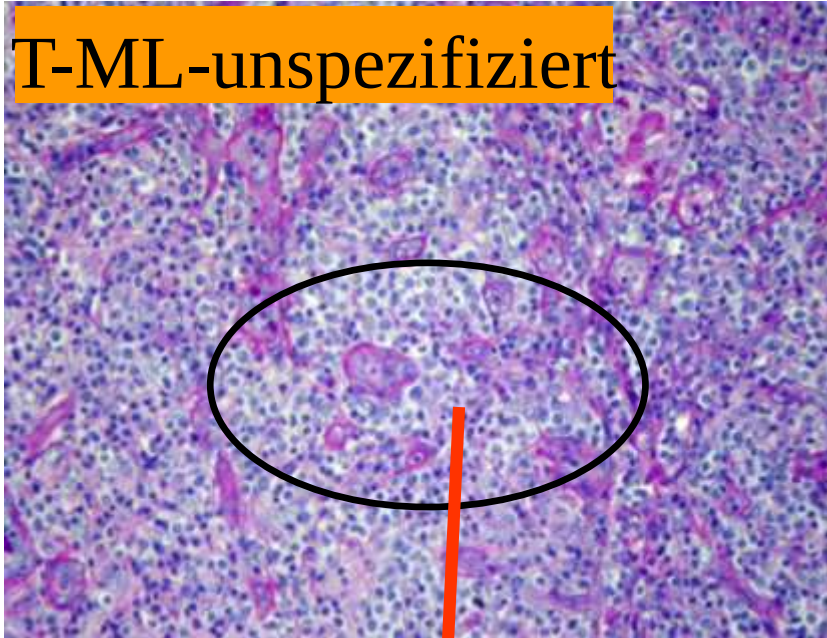
Mykosis fungoides (MF)



- St-I prämykoides (ekzematoide) Stadium, juckende, unspezifische Dermatitis
 - St-II Plaque-Stadium (plattenartige Hauterhebungen)
 - St-III Tumorstadium. tomatenähnliche, pilzförmige Tumorstadium
 - St-IV Regionale Lymphadenomegalie (dermatopathische Lymphadenopathie)
 - St-V Entwicklung eines richtigen LN-Befall
- Sezary-Syndrom ist das leukämische Korrelat von MF



T-ML-unspezifiziert



Weniger häufige Gruppe von MLen, die von reifen T-Zellen ausgehen und im Allgemeinen aggressiver wachsen als entsprechende B-Zell Lymphome

Häufig können sie aufgrund der Morphologie und des Phänotyps weiter nicht unterteilt werden.

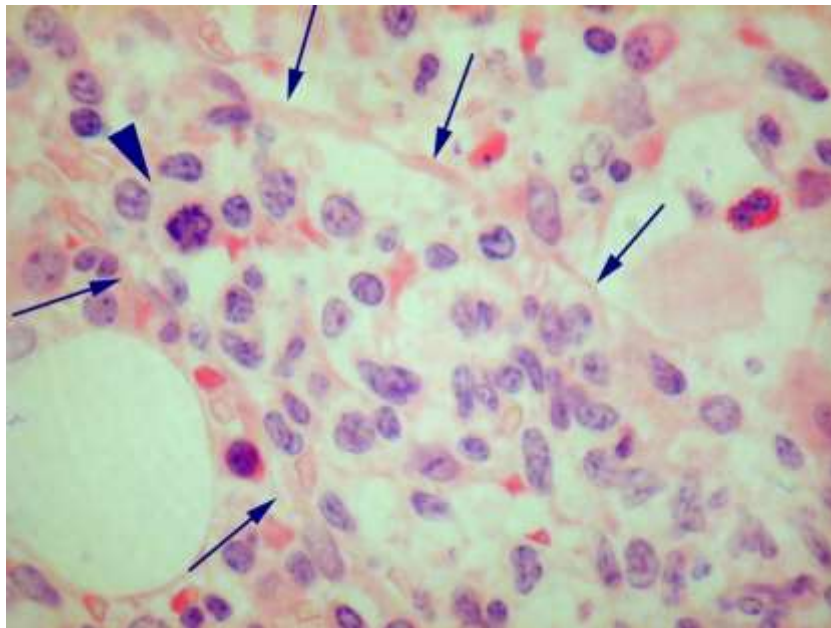
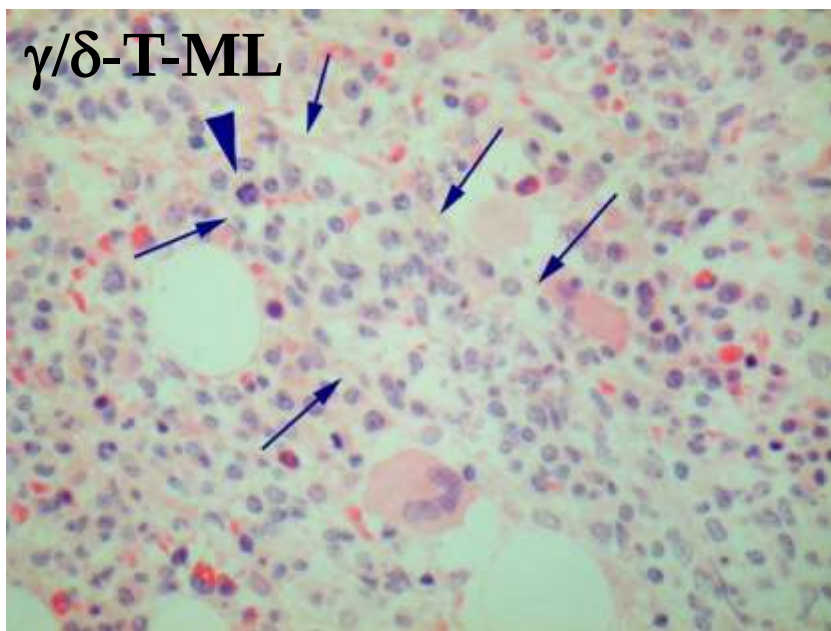
Histologie

Proliferation der in variablem Maße atypischen, CD3, CD5, und CD4/CD8+-en T-Zellen, Vermehrung von parakortikalen strukturellen Bestandteilen (EV) + eo.Gr.

Klinikopathologische Sonderformen

1. Angioimmunoblastisches Lymphom
2. Anaplastisches, großzelliges T-Zell ML
 - ALCL nodale Variante
 - ALCL kutane Variante
3. Enteropathie-assoziiertes T-ML
4. Mykosis Fungoides
5. Hepatosplenisches $T\gamma/\delta$ Lymphom

γ/δ -T-ML



HS- γ/δ -T-Zell-Lymphom

Zelluläre Herkunft

T- γ/δ Zellen die ca. 1% der reifen, peripheren, T-Zellen ausmachen.

Organbefall

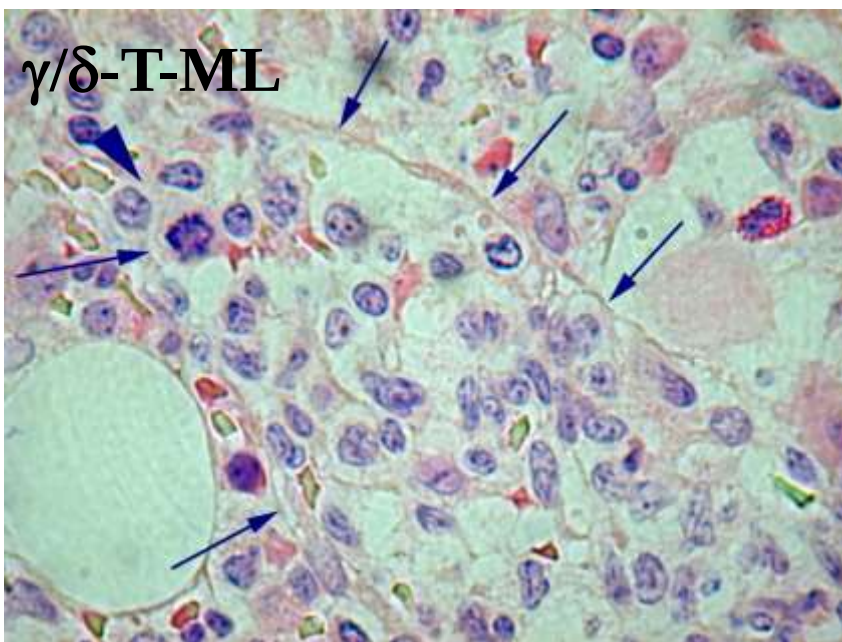
Leber, Milz und Knochenmark

Phenotyp

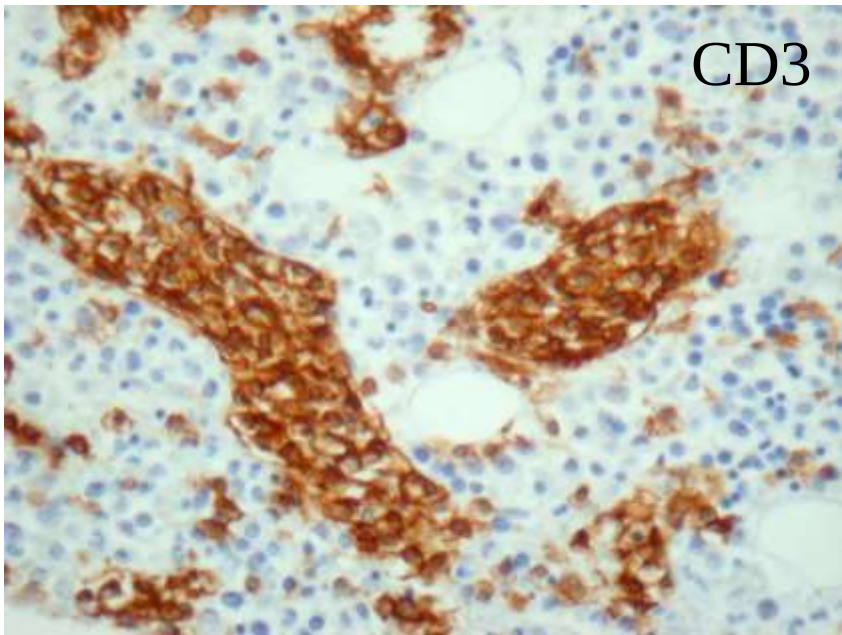
CD3+, CD8+, Positivität auch für andere Cytotoxische Marker



γ/δ -T-ML



CD3



HS- γ/δ -T-Zell-Lymphom

Zellulare Herkunft

T- γ/δ Zellen die ca. 1% der reifen, peripheren, T-Zellen ausmachen.

Organbefall

Leber, Milz und Knochenmark

Phenotyp

CD3+, CD8+, Positivität auch für andere zytotoxische Marker

Histologie

Die mittelgradig polymorphen Tumorzellen breiten sich in den Sinus der betroffenen Organen aus.

Deshalb kann ein geringmäßiger Knochenmarkbefall in HE Schnitten leicht übersehen werden

Hodgkin Lymphom

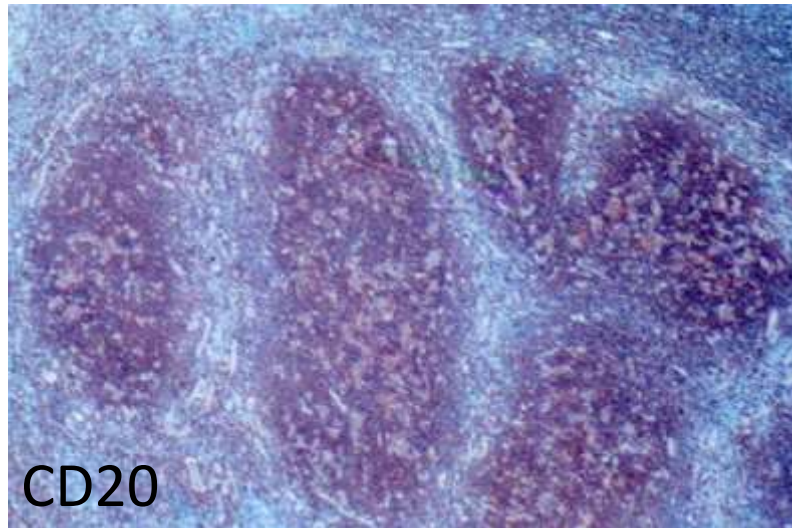
Noduläres, Lymphocyten predominantes Hodgkin Lymphom
/ nodulares Paragranulom/ (NLPH / NP)

Klassisches Hodgkin Lymphom

Noduläres lymphocytenreiches klassisches Hodgkin Lymphom (nLRcHL)
Nodularsklerosierendes HL (HL-NS)
gemischte Zellularität (HL-MC)
Lymphozytenarmes HL (HL-LD)

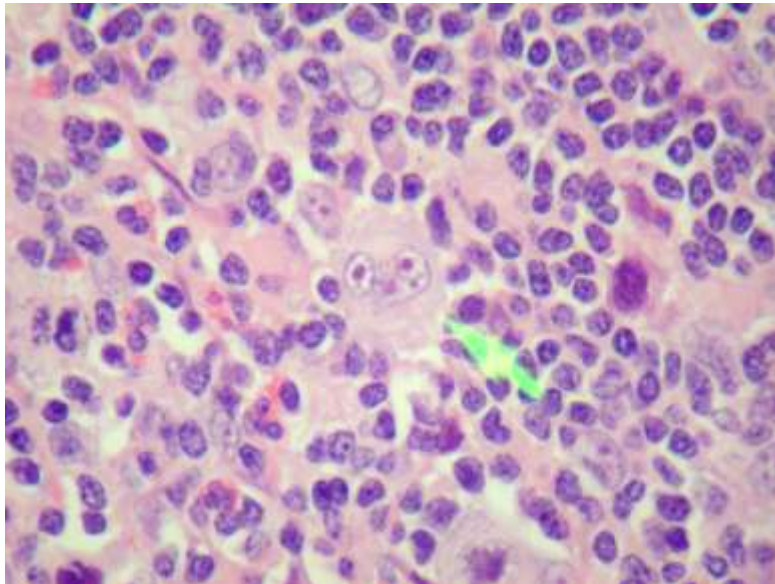
Typ	CD30	CD15	EMA	CD20	J-Kette	Ig-Leichtketten
Klassisches Hodgkin-Lymphom	+	+/-	-	-/+	-	-
Noduläres Lymphozyten- prädominantes Hodgkin-Lymphom	-	-	+	+	+	+





CD20

cHL



Hodgkin Lymphom

Die Tumorzellen in den beiden Entitäten entstehen aus Keim-Zentrum B-Zellen.

Sie, aber, behalten den B-Zell Phenotyp und die Funktion bei in nLPHL.

Dagegen gehen beide in den Tumorzellen in cHL verloren, und sie – auf ungeklärte Weise – aus misslungenen Klonen, die mit Apoptose zu eliminieren gewesen wären, entstehen

transformierendes
Agens

Aff. Ausreifung
+
IgD Gedächtnis B-Zellen

Antikörper
Produzierende
Zellen

vorteilhafte Mut.

'CRIPPLING' MUT.
Misslungene Klone

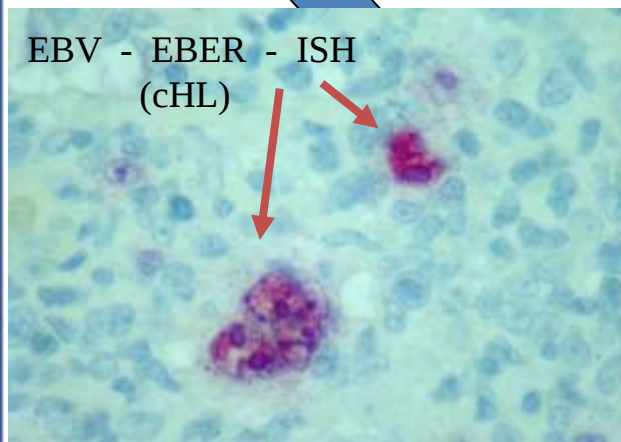
APO

Rettung

EBV
LMP-1

HRS
cHL

EBV - EBER - ISH
(cHL)



nLPHL (NP)

Lymphoplasmozytisches HL

5% aller Hodgkin Lymphome

Altersgipfel

Im Jugendalter, jungen Erwachsenen

Organbefall

LN-Befall in einer Region (zervikale, Axillare, inguinale)

Tumorzellen

L&H („pop-corn“) Zellen, sie ähneln explodierten Zentroblasten

Phänotyp:

CD20+, CD45+, BZR+, CD15-, CD30-

Genotyp:

Ig-R, SHM+, 'ongoing'-SHM+

Histologie

Makronoduläres Wachstumsmuster aus Mantel-B-Zellen / FDZ Netzwerk mit eingestreuten L&H Tumorzellen

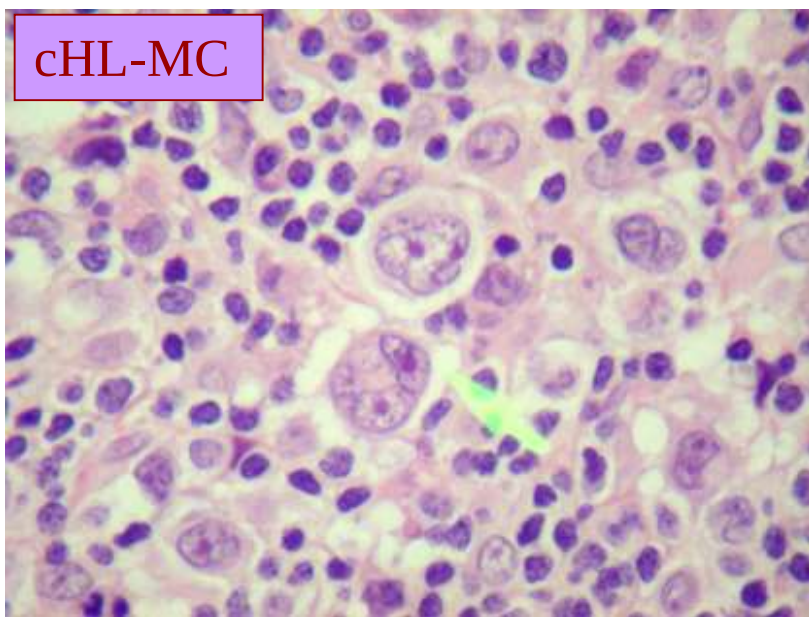
Prognose

Sehr gut, trotz sehr später Rückgang
In 5% entsteht DLBCL.

CD20



cHL-MC



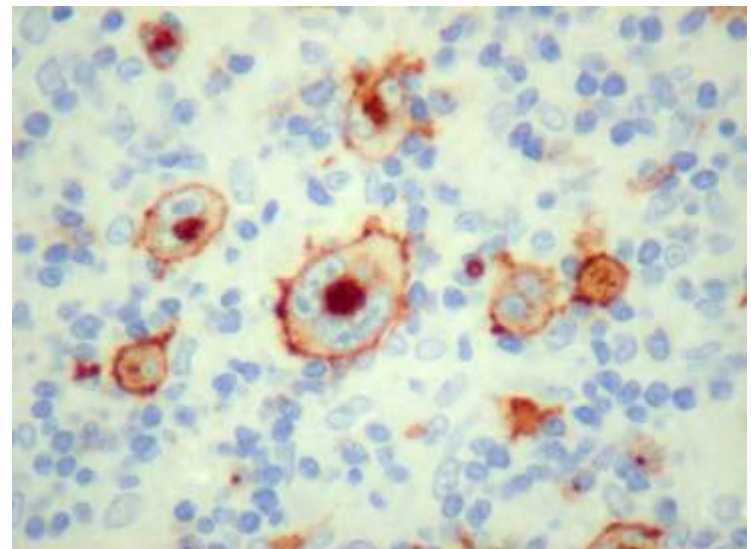
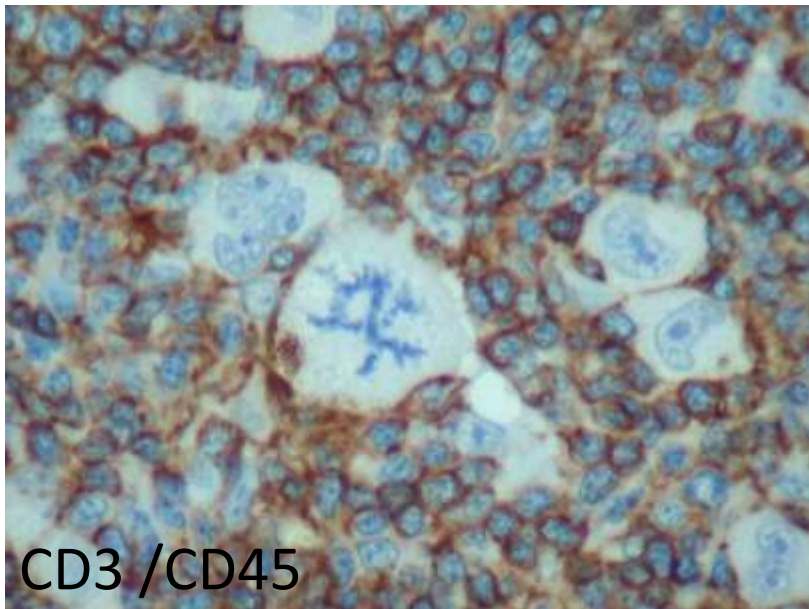
Klassisches Hodgkin Lymphom

Altersgipfel: 1. Gipfel: 2-3. Dekade
2. Gipfel: 6. Lebensdekade

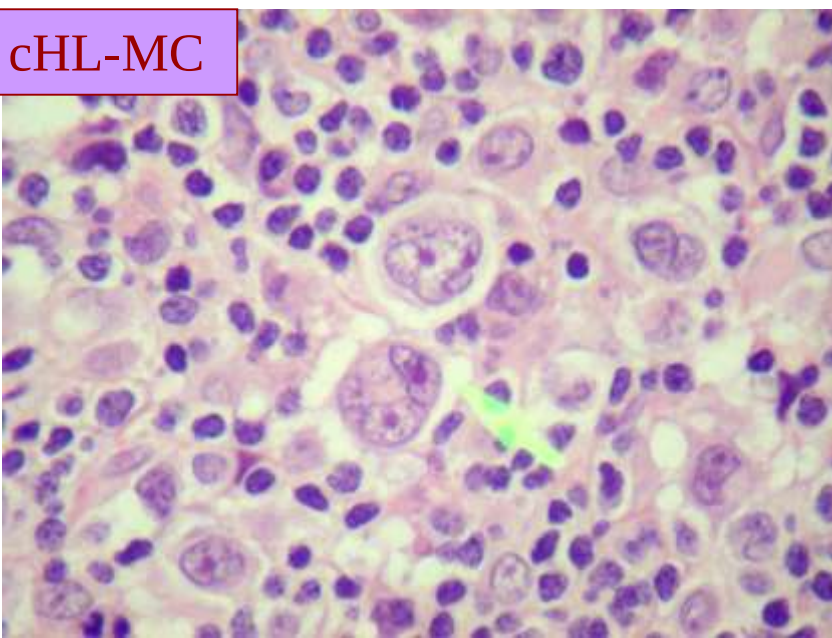
Tumorzellen: mononukleäre (Hodgkin-) und mehrkernige (Reed-Sternberg) HRS Riesenzellen.

Phänotyp: CD3-, CD20-, CD45-, CD15+, CD30+, IgH/L-, OCT-2-, BOB-1-, LMP-1 (EBV) -/+ (30%)

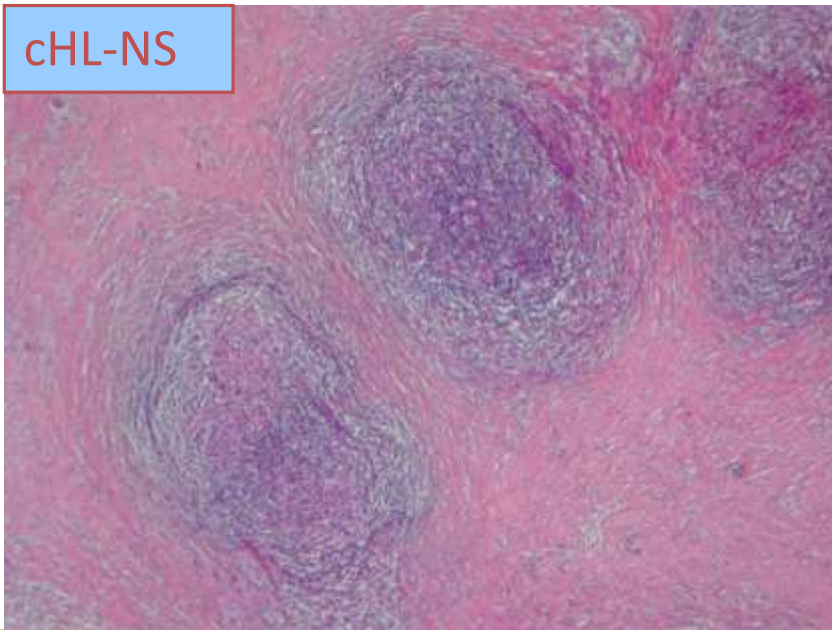
Genotyp: Ig-R+, SHM+



cHL-MC



cHL-NS



Klassisches Hodgkin Lymphom

Histologie:

eingestreute HRS Zellen in einem reaktiven T-Zell-, Plasmazell-, Eo. Granulozyten-reichen, granulomatösen Begleitsinfiltrat. Ausnahme von nLRcHL

Histologische Subtypen:

Sie werden nach der Topographie, dem Wachstumsmuster, der Art der reaktiven Begleitreaktion und der Menge von Sklerose bestimmt und sind die folgenden

- nodulär sklerozierendes HL (cHL-NS)
- nodulär lymphozytenreiches klassisches HL (nLRcHL)
- gemischte Zellularität (cHL-MC)
- Lymphozytenarmes HL (cHL-LD)

Histologische Unterteilung hat keine prognostische Bedeutung.

Prognose:

Gut. 85% kann geheilt werden

Hodgkin-Subtyp	Neoplastische Zellen		Entzündliches Begleitinfiltrat		Histologie				Mediastinale Lymphome	Alter, Geschlecht
	Zytologie ¹	CD-Muster	Lymphozyten	Neutrophile	Eosinophil	Nekrose	Sklerose	Läsion		
Nodulär Lymphozyten-prädominant	SR-Z-/(+) L&H-Z+++	CD30- CD15- CD20+	+++	-	-	-	-	nodulär	selten (5%)	35 Jahre ♂ > ♀
Lymphozyten-Reich, klassisch	SR-Z (+) H-Z+	CD30+ CD15+	+++	-	(+)	-	-	diffus/nodulär	selten (15%)	40 Jahre ♂ > ♀
Nodular-sklerosierend, klassisch	SR-Z+ LC-Z++	CD30+ CD15+	++	+	++	-	+/(+) streifig	nodulär	meist (80%)	30 Jahre ♀ > ♂
Mischtyp, klassisch	SR-Z+ H-Z++	CD30+ CD15+	++	++	++	-	-	diffus	oft (40%)	35 Jahre ♂ > ♀
Lymphozyten-arm, klassisch	SR-Z+ H-Z+++ atypische H-Z+	CD30+ CD15+	(+)	-	-	-	++ diffus	diffus	selten	50 Jahre ♂ > ♀

Z=Zellen, SR-Z=Sternberg-Reed-Zellen, H-Z=Hodgkinzellen, LC-Z=Lakunarzellen / (+) selten, + vorhanden, +++ viel



Myeloische Neoplasien

Sie gehen in der Mehrheit der Fälle mit mehr oder weniger ausgeprägter Ausschwemmung der myeloischen Tumorzellen ins periphere Blut einher.

Sie werden im Allgemeinen Leukämie genannt.

Die WHO Klassifikation teilt diese präneoplastischen und neoplastischen Ereignisse in folgende Kategorien ein:

- chronische myeloproliferaative Erkrankungen,
- akute myeloische Leukämie,
- myelodysplastische Syndrome und
- myelodysplastisch-myeloproliferative Erkrankungen

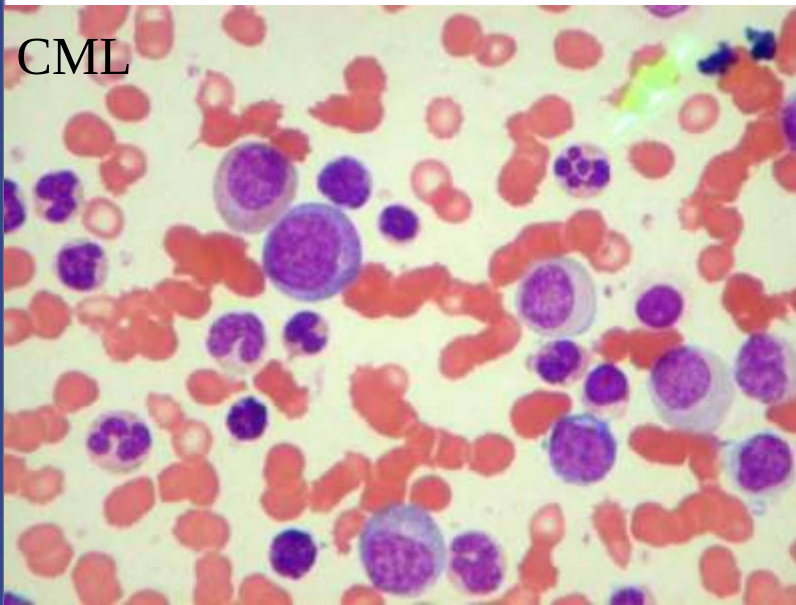


Chronische Myeloproliferative Erkrankungen (CMN)

- Sie sind durch einen klonalen, proliferativen Prozess der Hämpoese geprägt,
- Sie sind durch einen mehrjährigen, klinischen Verlauf mit verschiedener Progressionsfähigkeit gekennzeichnet,
- Sie entstehen aus undeterminierten, pluripotenten Stammzellen mit bevorzugter Differenzierung entweder in die eine oder andere Zellreihe,
- Die dominante neoplastische Zellreihe bestimmt die Einteilung,
- Die betroffenen Zelllinien zeigen eine volle Ausreifung, aber mit nicht vollkommen funktionstüchtigen Blutzellelementen



CML



Inzidenz: 15-20% aller Leukämiefälle,
2/100 000 Menschen

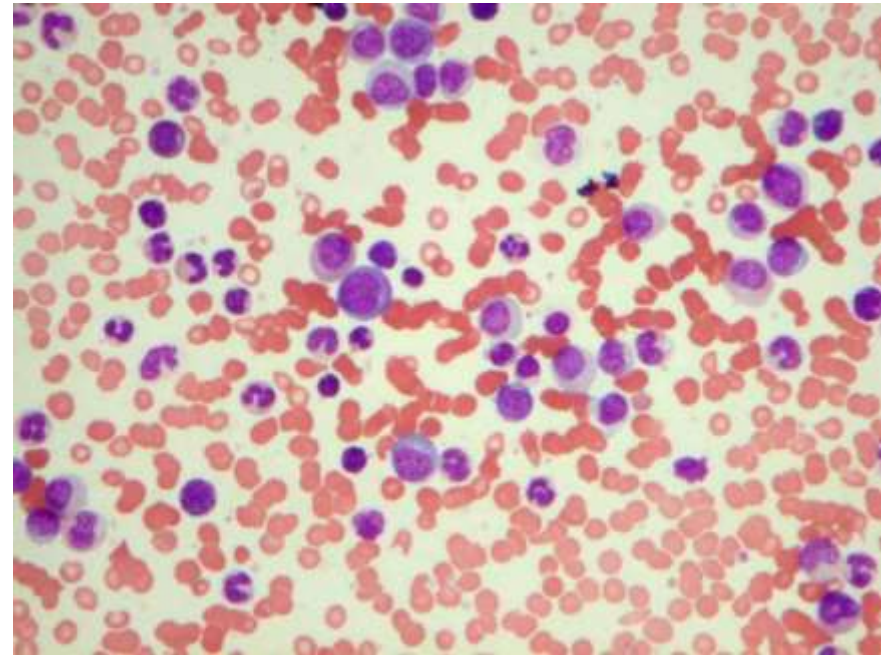
Altersgipfel: 5.-6. Lebensdekade

Genotyp: 100% Ph-Kr. Positivität

b3/a2 = M-bcr Typ

b2/a2 = M-bcr Typ

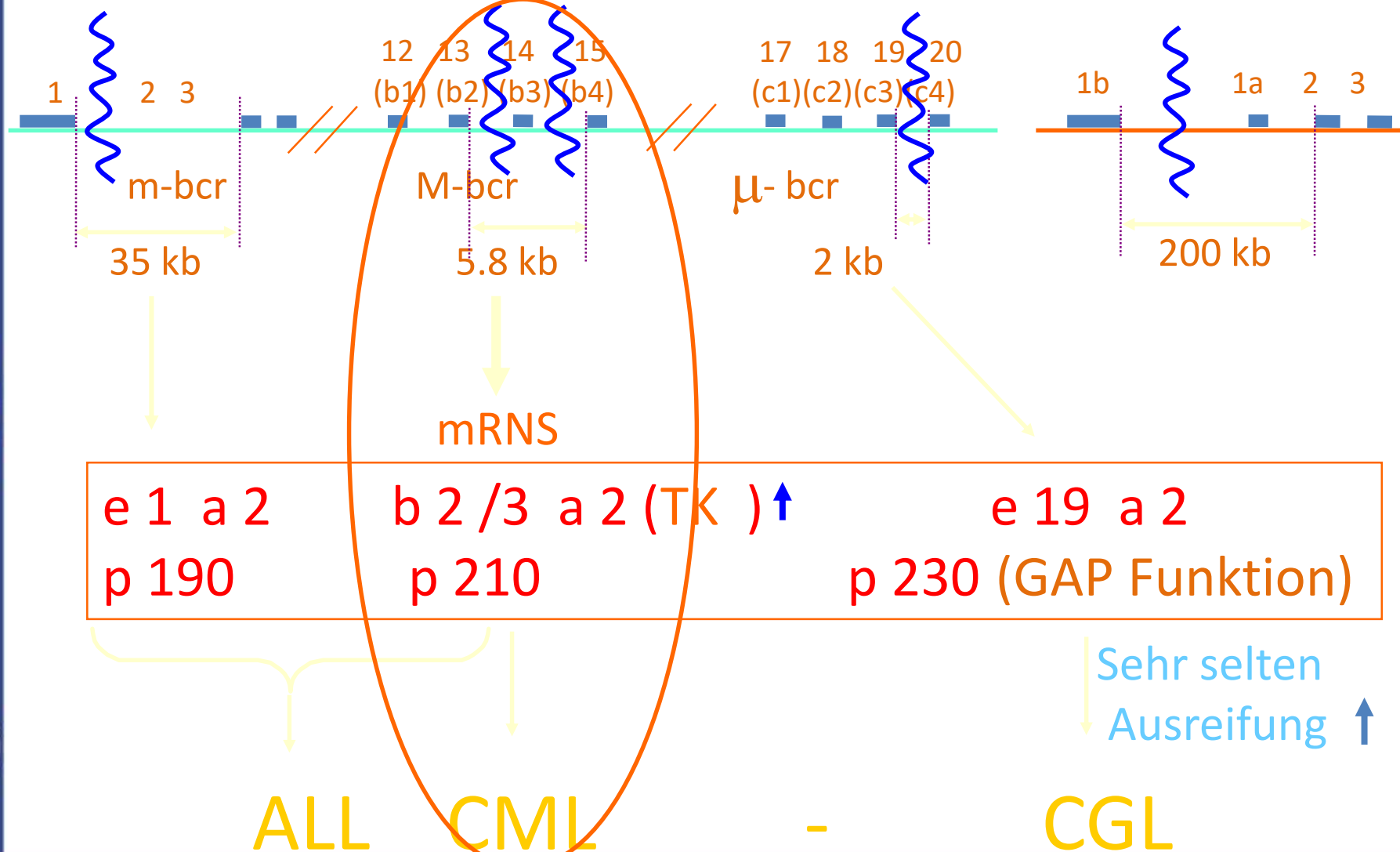
Chronische myeloische /
granulocytäre
Leukämie (CML / CGL) -1



BCR-ABL Bruchpunkten

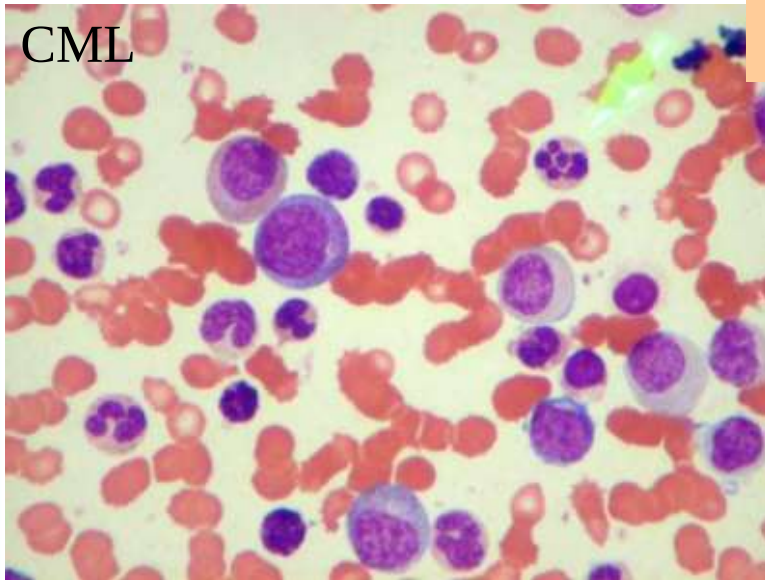
Kr. 22-bcr

Kr.9-abl



Chronische myeloische /granulocytäre Leukämie (CML / CGL)

CML



Inzidenz: 15-20% aller Leukämiefälle,
2/100 000 Menschen

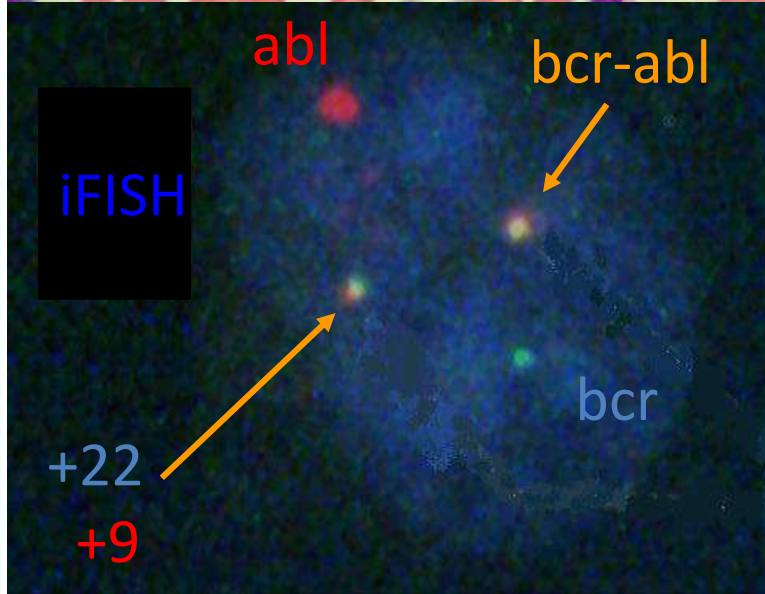
Altersgipfel: 5.-6. Lebensdekade

Genotyp: 100% Ph-Kr. Positivität

b3/a2 = M-bcr Typ

b2/a2 = M-bcr Typ

CCA, i-FISH, RT-PCR Untersuchungen



CML

Chronische myeloische /granulocytäre Leukämie (CML / CGL)

Inzidenz: 15-20% aller Leukämiefälle, 2/100 000 Menschen

Altersgipfel: 5.-6. Lebensdekade

Genotyp: 100% Ph-Kr. Positivität

b3/a2 , b2/a2 = M-bcr Typ

CCA, i-FISH, RT-PCR Untersuchungen

Zytologie: die ganze neutrophile Reifungsreihe + Eosinophilie + Basophilie

Zytochemie: Verlust der ALP Aktivität

Diff.Dg.: CML vs myeloische /leukämische Reaktion bei Sepsis

KM-Stanzebiopsie: vollgepackt

Verlauf:

Chronische Phase: < 5% MBlasten

Akzelerationsphase: MBlasten 5 – 20%

Blastenphase: > 20% Blasten = AL

Prognose: 6.8 Jahre (vor der Target-Therapie (Glivec) ASZT!!!



ALP - GAPA

MPN – Essentielle Thrombozythämie (ET)-2

- Chronische Leukämie von der Megakaryozyten-Linie
- Isolierte Thrombozytose (Grenzwert > 600 G/l (kann mehr als 2000 G/l sein)
- KM: in geringem Ausmaß hyperzellulär mit Megakaryozytose
- PB: Anisothrombozytose mit Riesenplättchen
- Keine Blastenphase
- Thromboseneigung
- Erythromelalgie (Handschermerzen + Palmarerythem) wegen pathologisch gesteigerter thrombozytärer Prostanoidbildung (Th.: COX-Hemmer – Acetylsalicylat)
- Blutungsneigung (wegen nicht funktionstüchtiger Plättchen)

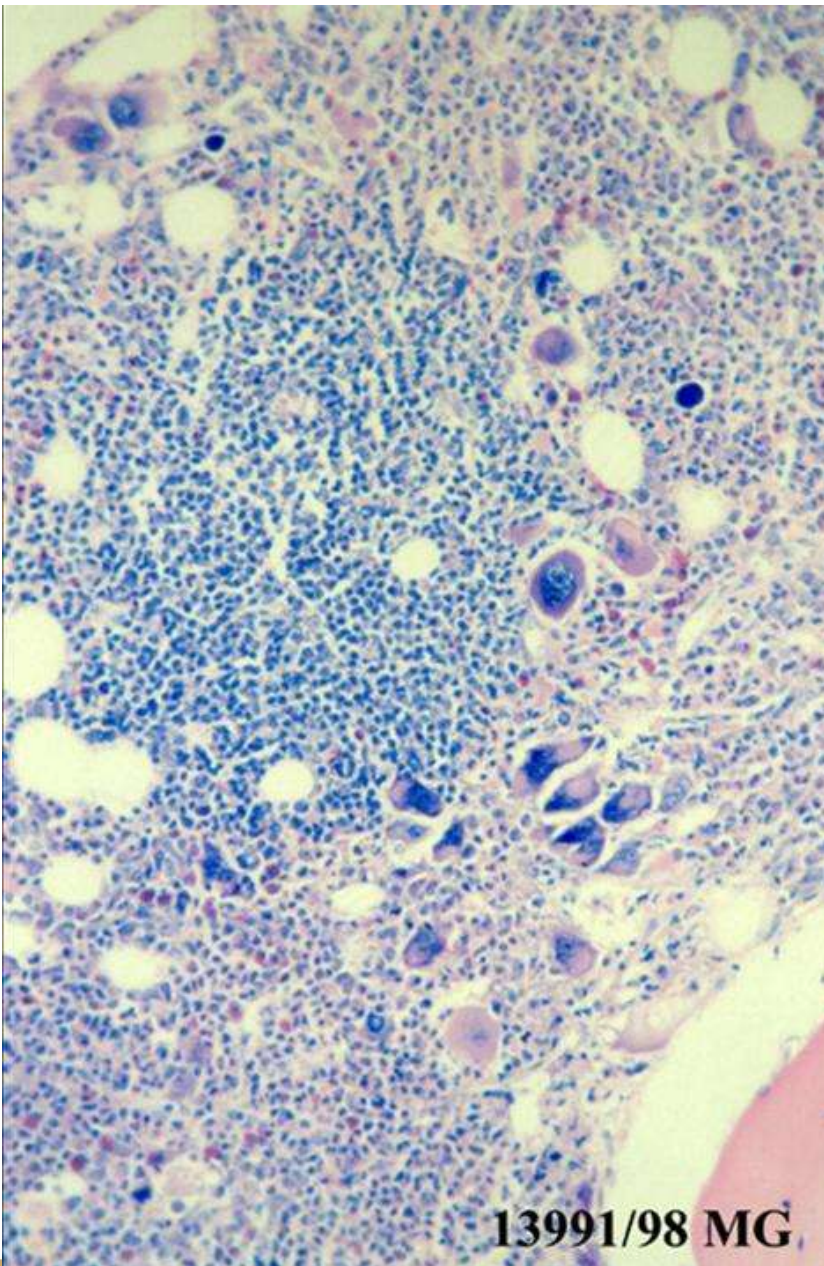
MPN - Polyzythämia rubra vera (PRV) -3

- Chronische Leukämie von der Erythroiden-Linie
- Hgb > 200 gr/l, Hämatokrit > 50 -55, Thr-Anzahl > 400 G/l
- KM: hyperzelluläres Parenchym mit abartiger, polymorpher Megakaryozytose, die letzteren Zellen breiten sich häufig auf die KM-Sinus aus
- Komplikation: Plethora, Hyperviskosität, Gerinnungs- und Blutungsneigung
- Progression: in mehreren Jahren sekundäre Myelofibrose / Osteomyelosklerose



Primäre Myelofibrose

- hyperplastische Hämpoese,
- atypische Megakaryozytose,
- progressive Ablagerung von
 - Retikulin- und Kollagenfasern,
- klaffende Sinusoiden mit Erythroblastinseln und Megakaryozyten
- mindermineralisierte Osteoidablagerung
- Einengung der KM-Räume wegen
 - Osteomyelosklerose mit Zytopenie
- Endstadium: fibrotische ausgebrannte Gestaltung des Parenchyms
 - mit funktionellem KM-Versagen

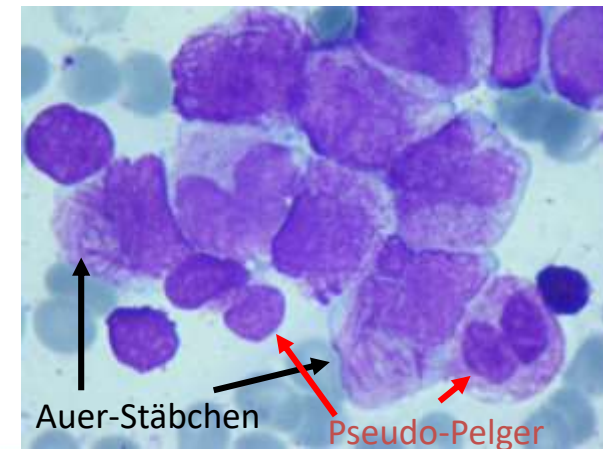


13991/98 MG



Myelodysplastische Syndrome

- Klonale Erkrankungen, die entweder von undeterminierten oder eingeschränkten Stammzellen ausgehen,
- MDS wird – mit der Ausnahme von einem der Subtypen (5q- Sy.) durch eine ineffektive Hämopoese gekennzeichnet,
- MDS wird nach jahrelangem Verlauf oft in eine AML übergehen („Präleukämie“)
- Ätiologie: Chemikalien (Benzol), Strahlenbelastung oder Alkylanzien
- **Zytologische Zeichen der Dysplasie:**
 - Megaloblastische Erythropoese (weist eine Resistenz gegen B12-Therapie auf)
 - **Doppelkernige Erythroblasten**
 - Unregelmäßige Kernprofile (Kernumrisse mit Chromatinabsrangungen –
 - Kernfortsätze
 - **Sideroblast**: Erythroblast mit Berliner-Blau-positiven Siderosomen, die in Häm nicht inkorporiertes Eisen in granulärer Form enthält,
 - Asynchron Zytoplasma – Kerndifferenzierung
 - Mangel an sekundären Granula in myeloischen Zellen,
 - reife Neutrophilen mit doppelgelappten Kernen (pseudo-Pelger Anomalie)
 - riesige primäre Granula in myeloischen Zellen (Chediak-Higashi-Sy.)



Myelodysplastische Syndrome

MDS-Typ	Blut	KM
Refraktäre Zytopenie mit unilineäre Dysplasie Häufigste Form: RA=refraktäre Anämie	Anämie	Erythroblastische Dysplasie, <5% <15% Ringsideroblasten
RARS=RA mit Ringsideroblasten (RARS)	Anämie, biphasische Anisochromasie der Erythrozyten	Erythroblastische Dyplasie, >15% Ringsideroblasten, <5% Blasten
RCMD=Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie	Bi- oder Panzytopenie, keine/seltene Blasten ohne Auer-Stäbchen , <1000/ μ l Monozyten	10% dysplastische Zellen in ≥ 2 hämatopoetischen Zelllinien <5% Blasten ohne Auer-Stäbchen, $\pm$ 15% Ringsideroblasten
RCMD-RS=refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie und Ringsideroblasten		10% dysplastische Zellen in ≥ 2 myeloischen Zelllinien, <5% Blasten ohne Auer-Stäbchen >15% Ringsideroblasten
RAEB=RA mit exzessive Blasten	Zytopenie, <1000/ μ l Monozyten	Uni- oder multilineare Dysplasie
RAEB-1	<5% Blasten ohne Auer-Stäbchen	5-9% Blasten ohne Auer-Stäbchen
RAEB-2	5-10% Blasten mit/ohne Auer-Stäbschen	10-19% Blasten, $\pm$ Auer-Stäbchen
MDS mit isolierter 5q-Deletion (5q) Syndrom:	Hyperchrome Anämie, normale Plättchenzahl/Thrombozytose, <5% Blasten	Sphäronukleäre Dysplasie der Megakaryozyten, makroblastische Erythropoese, <5 % Blasten ohne Auer-Stäbchen

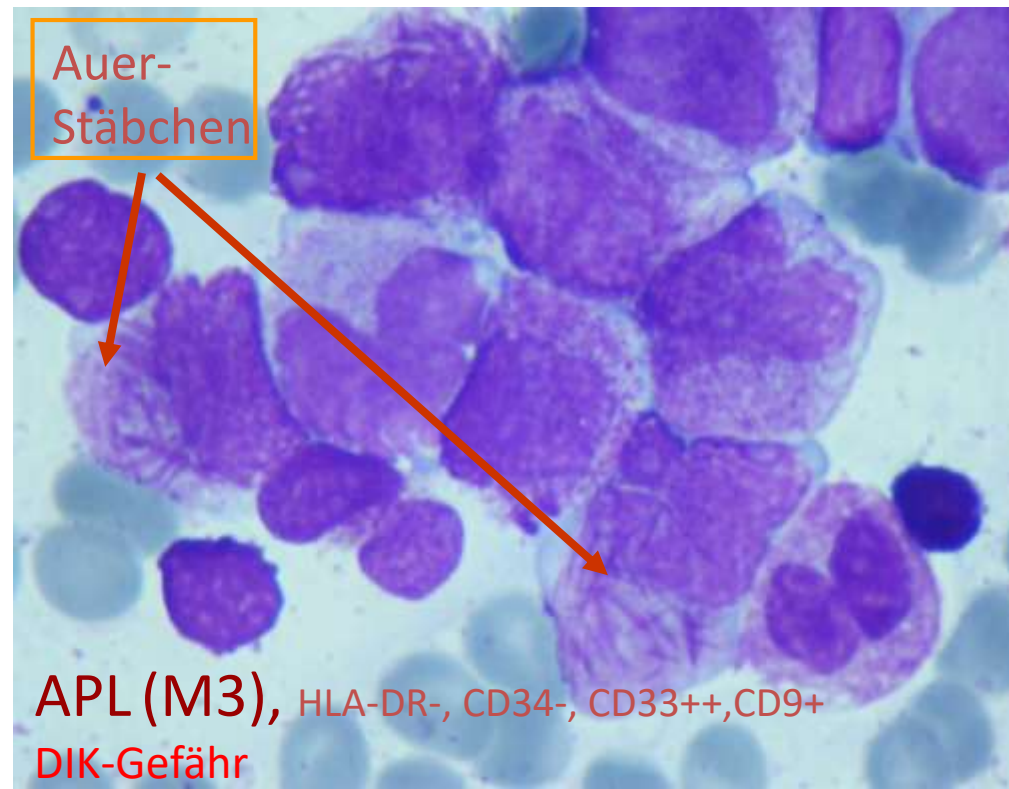


Akute Myeloische Leukämie

- Es ist durch einen Reifungsstop in den Myelo-, Mono-, Erythro-, Megakaryo-Blast-Phasen gekennzeichnet,
- Hiatus Leukaemicus kommt vor (nur Blasten und vollständig ausgereifte Formen der residualen Hämpoese)

I. AML mit stereotyper genetischer Anomalie

1. AML: t(8;21)(q22;q22) M2
2. AML: inv(16)p13;q22) M4eo
3. APL: t(15;17)(q22;q12) M3
APL-RA Fusion RA-Th!
4. AML mit 11q23 Bruchpunkten



Akute Myeloische Leukämie

- II. AML mit multilinearer Dysplasie
- III. AML therapieinduziert
Alkylanzien, DNA-Topoisomerase-II-Inhibitor, Radiotherapie
- IV. AML unspezifiziert – ohne anderweitige Kategorisierungskriterien
(morphologische Unterteilung – (FAB-M0-M7)
 - M0 undifferenzierte AML (< 3% MPO+ Blasten)
 - M1 AML ohne Differenzierungstendenz (MPO+)
 - M2 AML mit Differenzierungstendenz (transpromyelozytäre Ausreifung)
 - M3 APL
 - M4 AMMoL
 - M5 AMoL (5a: monoblastische; 5b: monozytäre)
 - M6 Erythroleukämie (Di Guglielmo Sy.) 6a: >50% Erythroblasten, >20% MBlasten
6b: >80% Erythroblasten (reine Form)
 - M7 Akute Megakaryoblasten- Leukämie

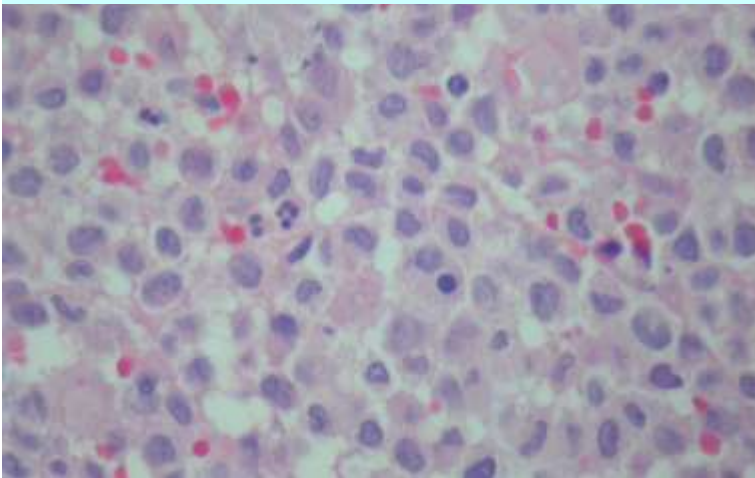
Zytochemie: Auer-Stäbchen (stabförmige, MPO+, abartig-modifizierte primäre Granulen

CD Markers: CD13, CD33, CD34, CD117(c-kit) – myeloblastisch
CD11b-c, CD14, CD36, CD64, CD68 – monoblastisch
CD61 – megakaryoblastisch





Langerhans cell histiocytosis



histiozytische / dentritische Zell Neoplasien

Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH)

-Eosinophiles granulom

lokalisierte, unifokal – Lung, Haut,
Knochen

-Morbus Hand-Schüller-Christian (lok.-multif.)

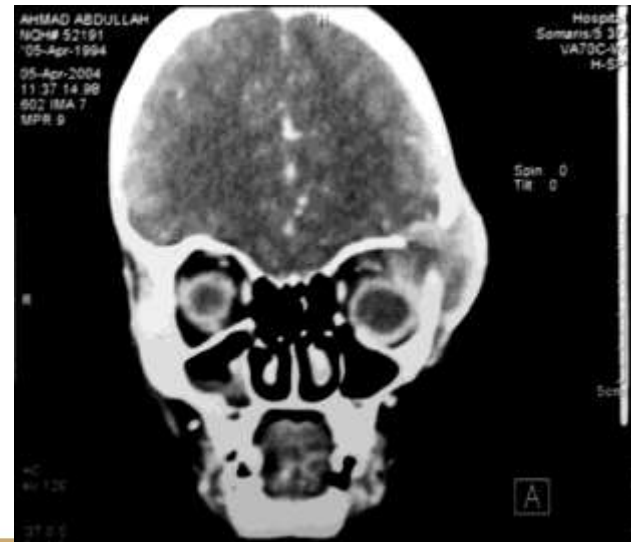
-Diabetes insipidus

- Exophthalmus

- multifokale Schädelskelettbefall

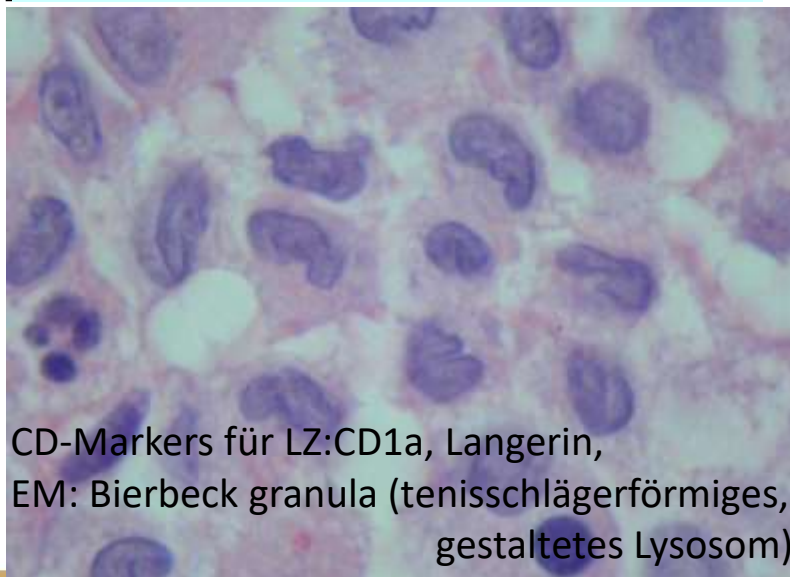
-Morbus Lettere-Siwe (LZ-Sarkom)

- disseminierte, malignante





Langerhans cell histiocytosis



CD-Markers für LZ: CD1a, Langerin,
EM: Bierbeck granula (tenisschlägerförmiges,
gestaltetes Lysosom)

histiozytische / dendritische Zell Neoplasien

Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH)

-Eosinophiles granulom

- lokalisiertes, unifokales – Lung, Haut,
Knochen

-Morbus Hand-Schüller-Christian (lok.-multif.)

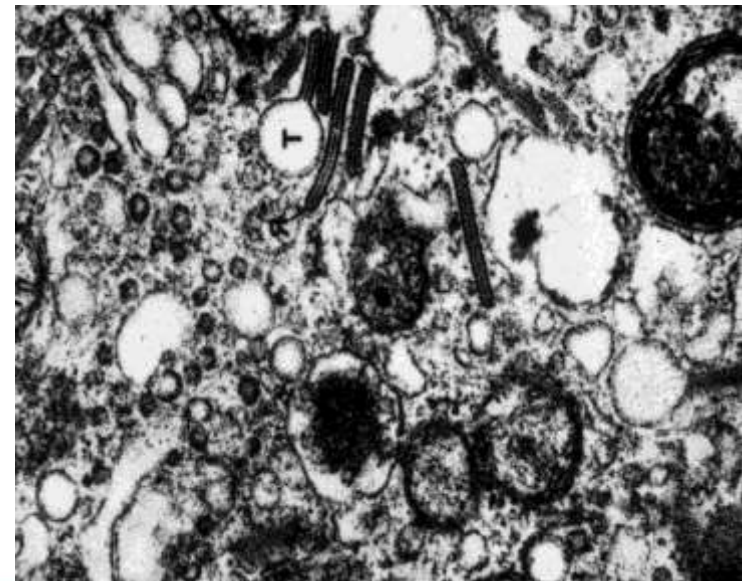
-Diabetes insipidus

- Exophthalmus

- multifokaler Schädel skelettbefall

-Morbus Lettere-Siwe (LZ-Sarkom)

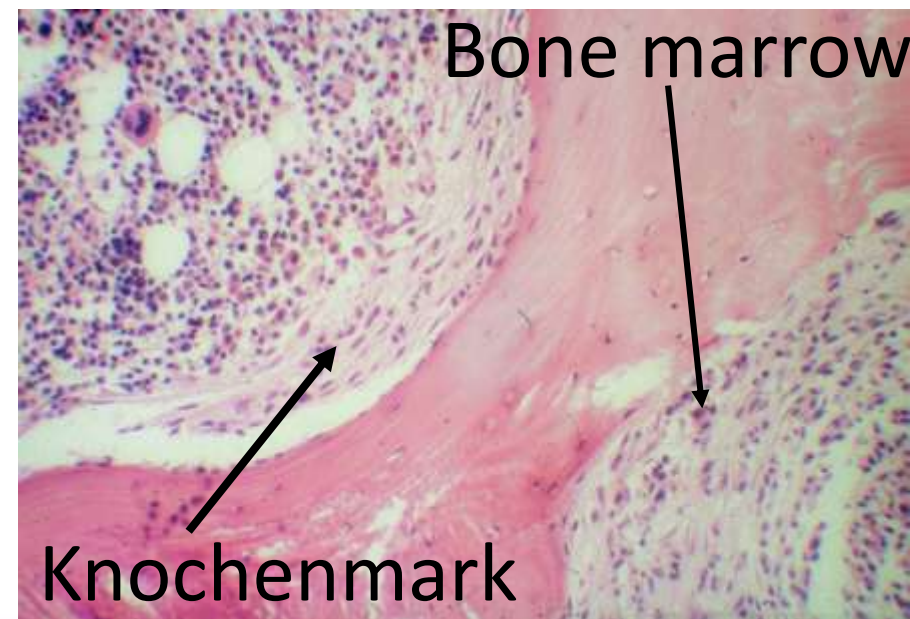
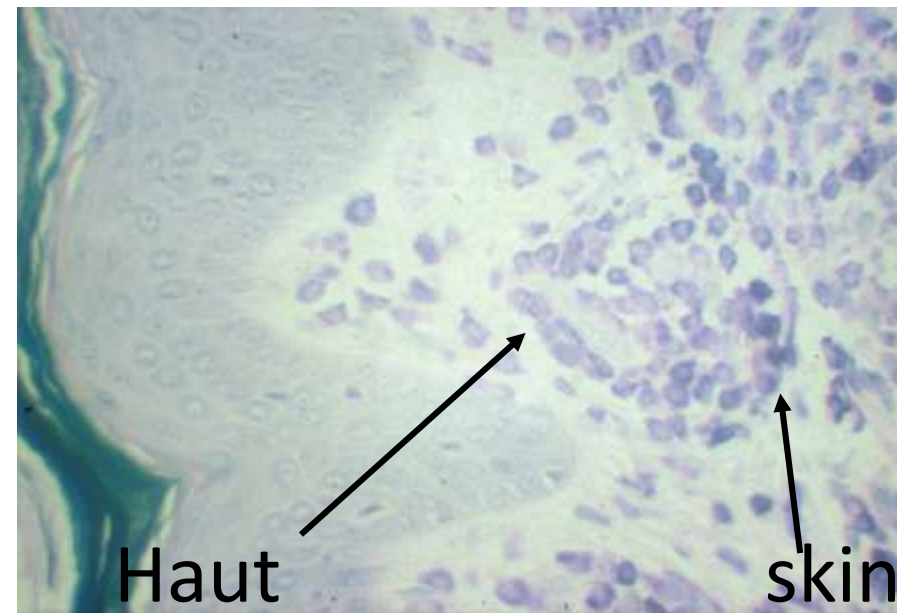
- disseminierte, maligne

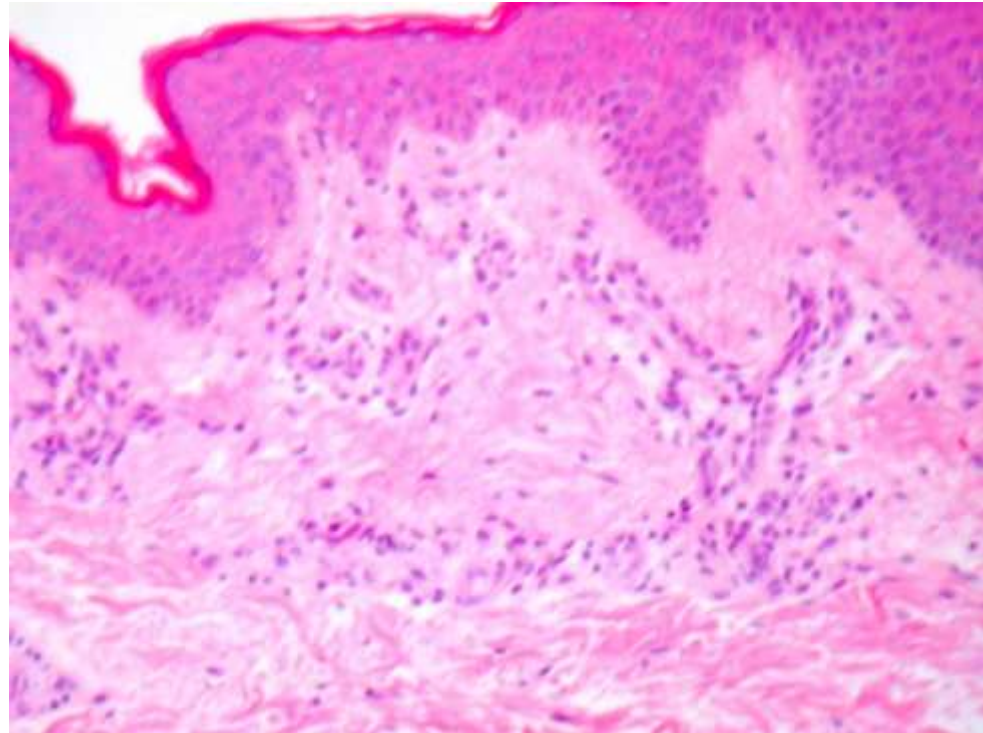


Mastozytosen

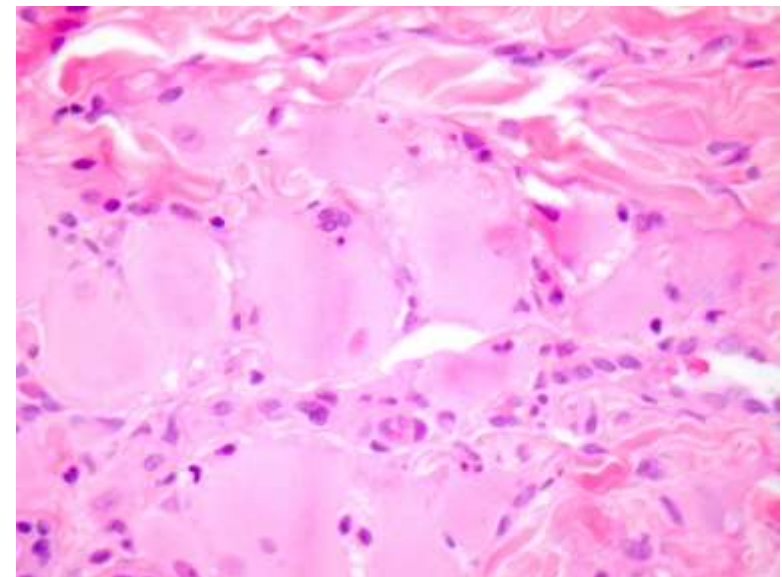
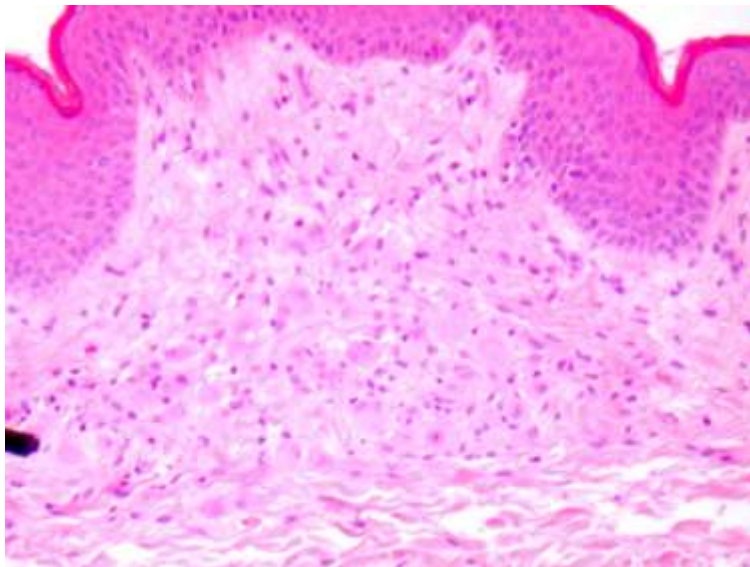


Urticaria pigmentosa
Systemische Mastozytose





Mastocytosis

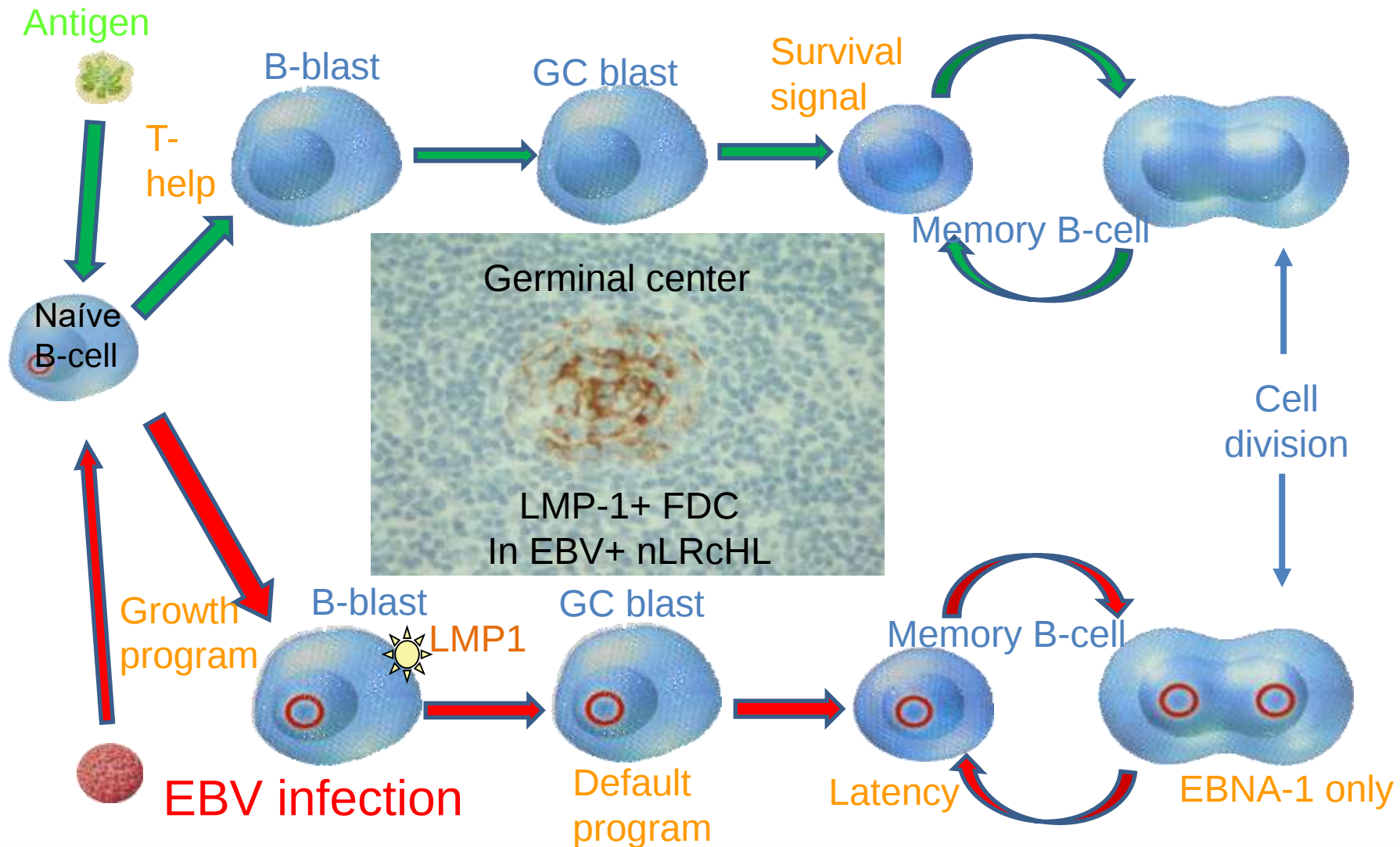


Juveniles Xanthogranulom



Normal B-cell differentiation

NEJM, 350,13.2004

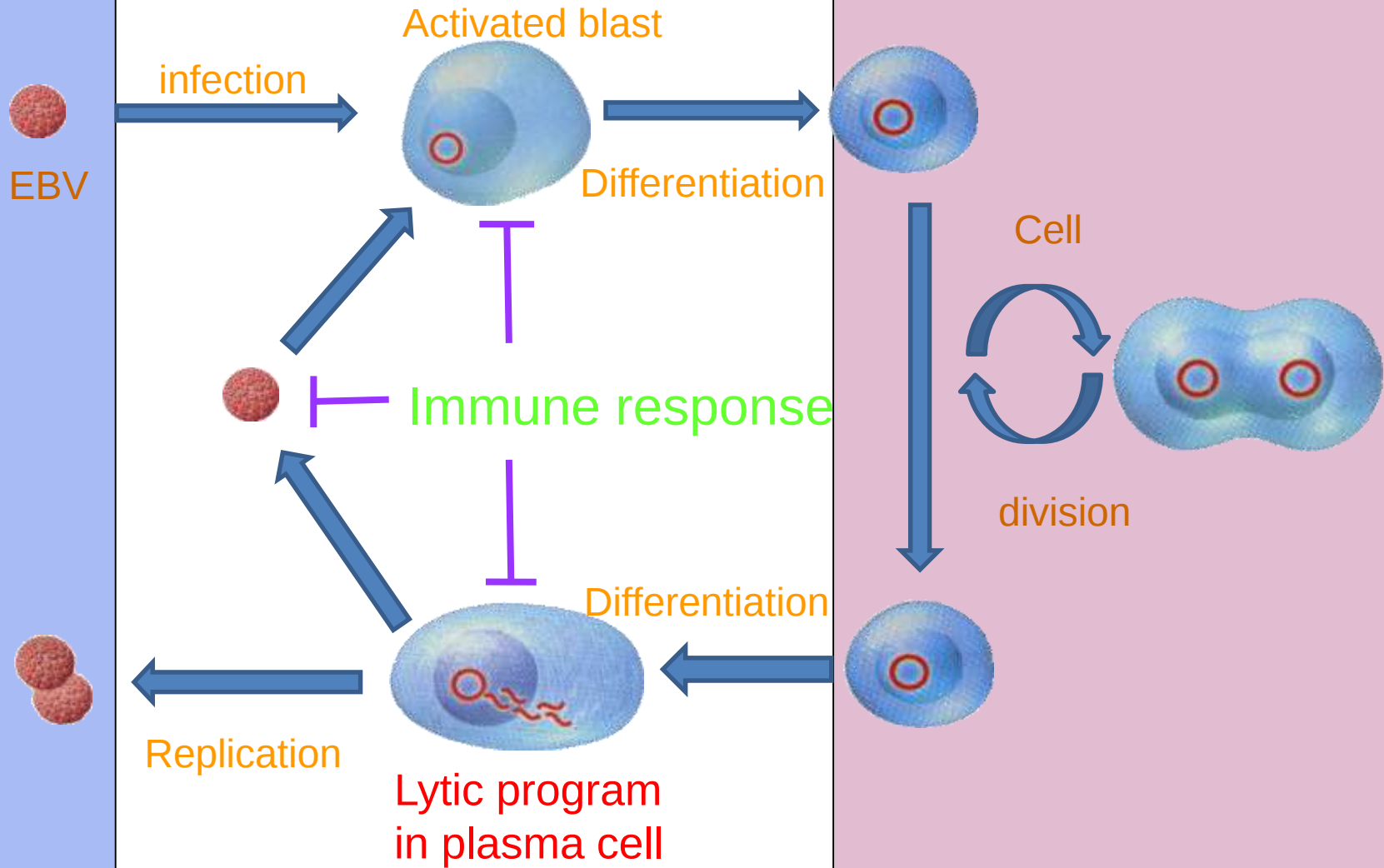


Saliva

Tonsil

Periphery

The persistence of EBV

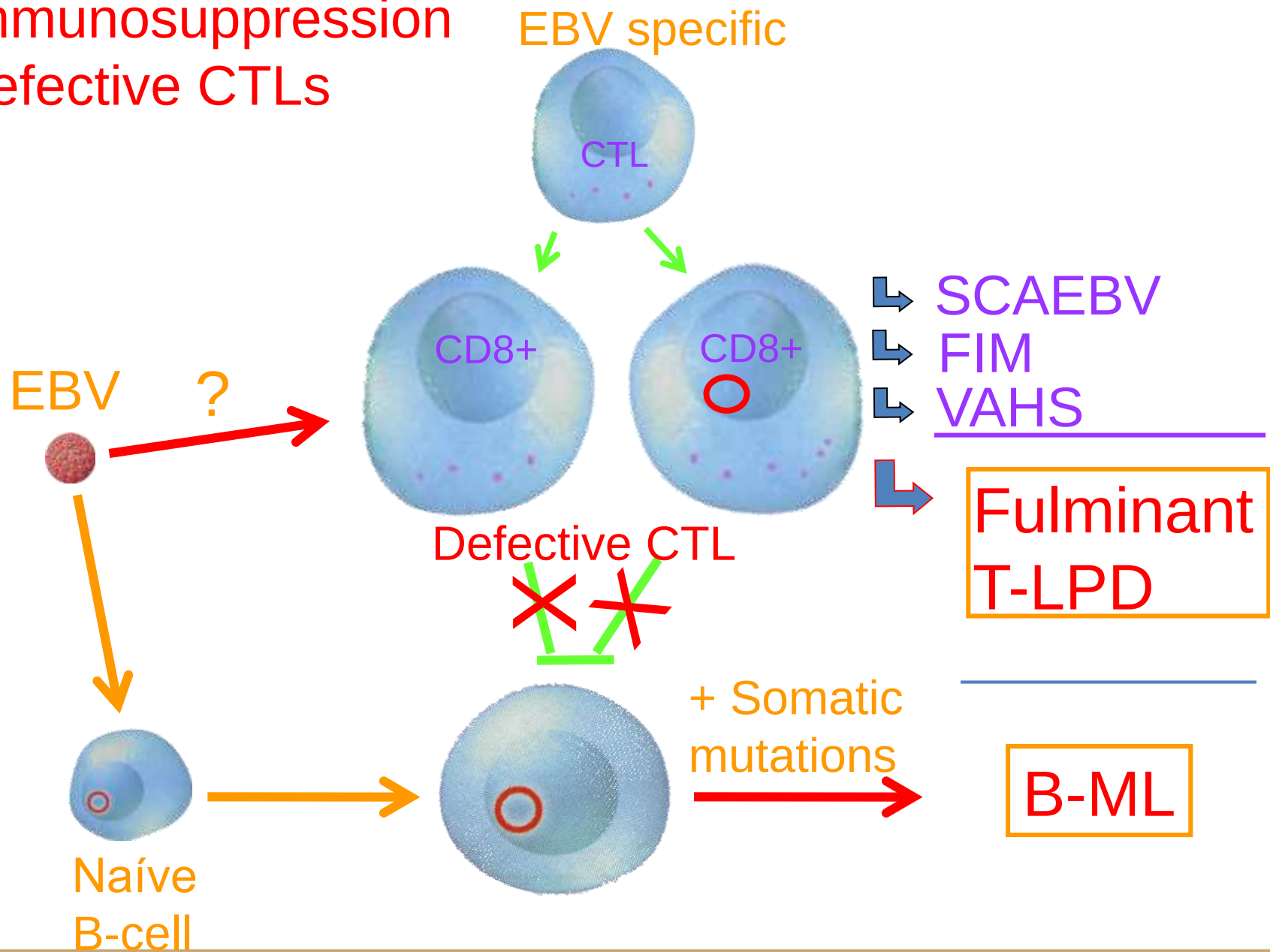


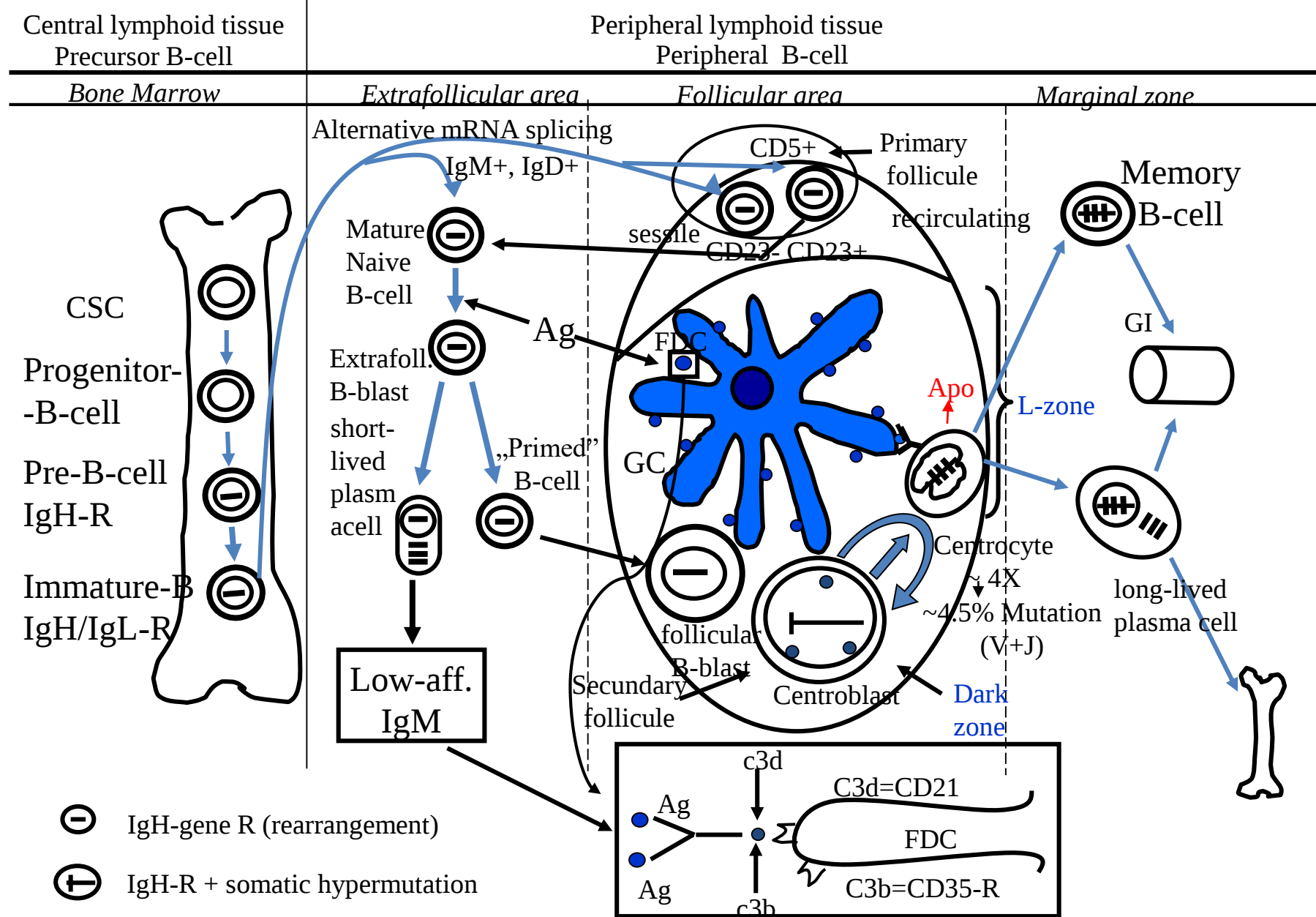
NEJM, 350,13.2004

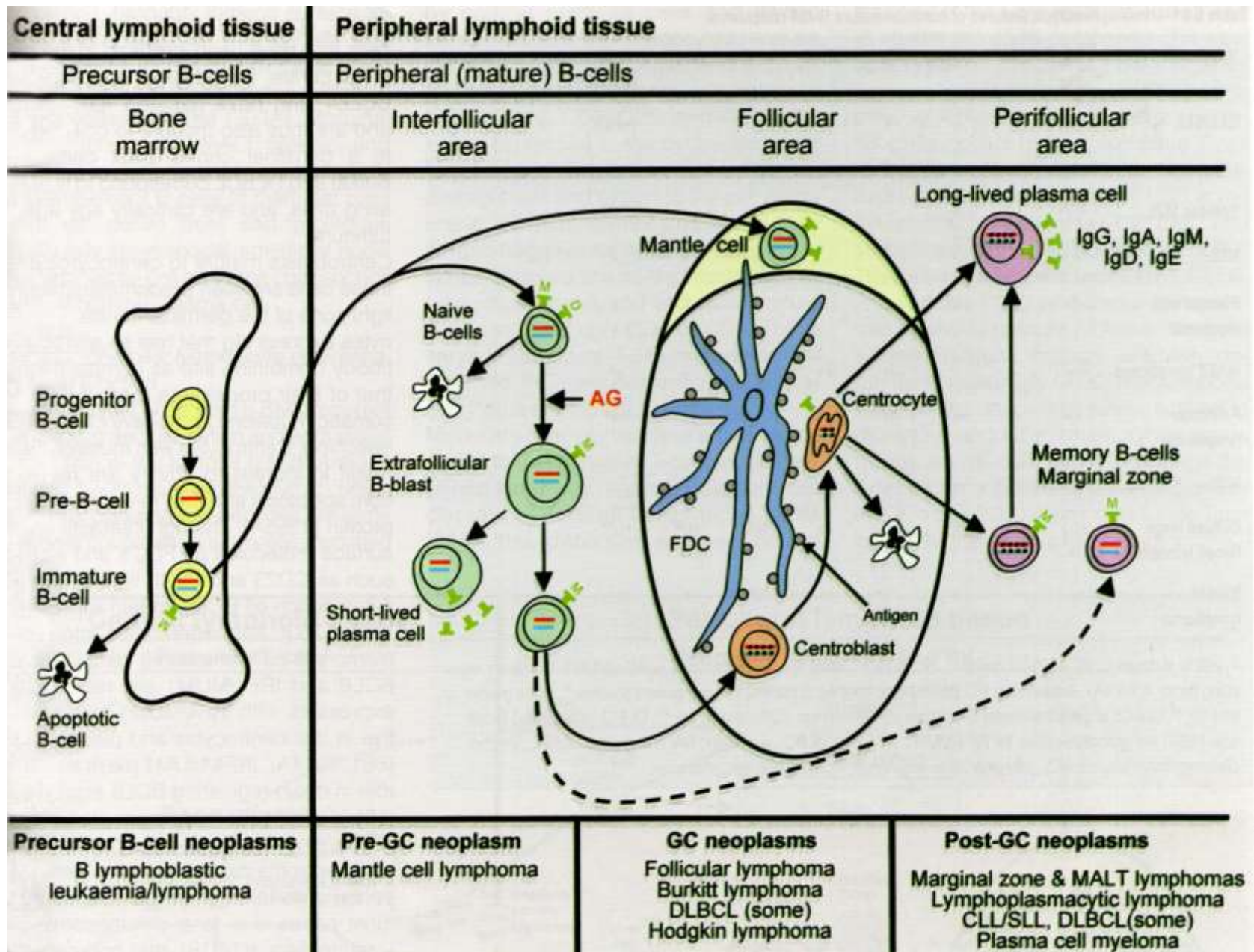


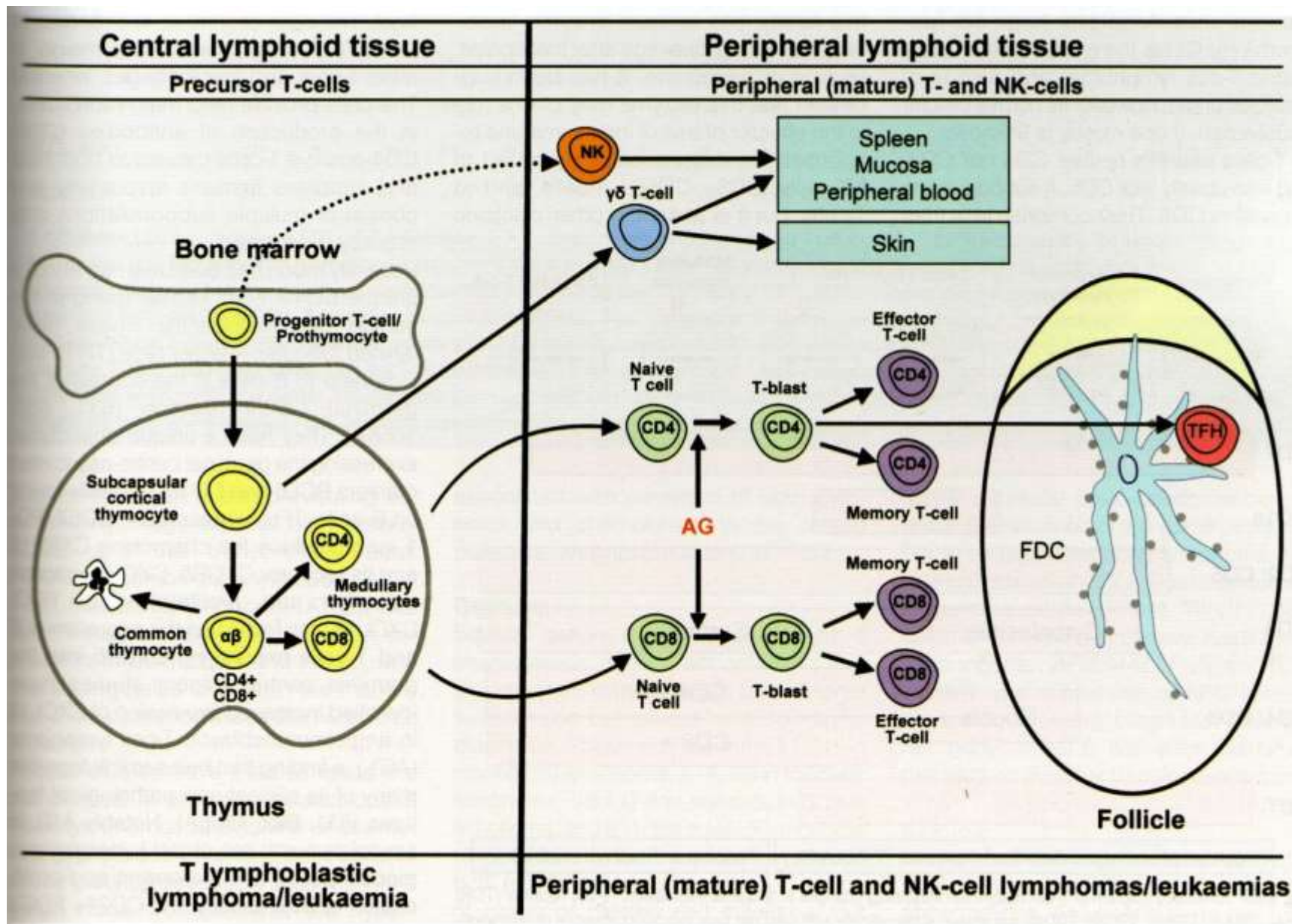
Immunosuppression

Defective CTLs









Cell of origin, genetic and phenotypic features of B-cell malignant lymphomas

		B-cells	Ig-genes	Somatic mutation	Ig-protein	CD markers	Lymphoma
BONE MARROW	Antigen independent	LSC	germ-line (G)	-	-	CD34	<i>Precursor B-ML</i> B-LBL/ALL
		Pro-B-cell	G	-	-	CD19, CD79a, CD10, CD34, TdT	
		Pre-B-cell	IgH-R	-	c Ig-μ	u.ä. + CD45 (LCA)	
		Immature-B-cell	IgH/IgL-R	-	s Ig-μ	CD19, CD20, CD79a, CD10, CD45	
PERIPHERAL LYMPHOID TISSUE	Antigen dependent	Mature-naive-B-cell	IgH/L-R	-	s IgM/IgD	CD19, CD20, CD79a, CD45, CD5, CD23+/-	<i>Peripheral B-ML</i> B-CLL MCL
		CB+CC (germ. center)	IgH/L-R (class switch)	+ ("ongoing" mutatio +/-)	s Ig (↓↓↓)	CD19, 20, 79a, CD45, CD10, bcl-6+, bcl-2-	BL FL LPHL cHL DLBCL
		Memory-B-cells	IgG/L-R	+	IgM	CD19, 20, 79a, CD45 +CD11c, CD25 CD103	MZL, B-CLL MZL-SLVL HCL?
	Terminal differentiat	Plasma cell	IgH/L-R	+	IgG>IgA>IgD	CD38 CD138	plasmocytoma MM

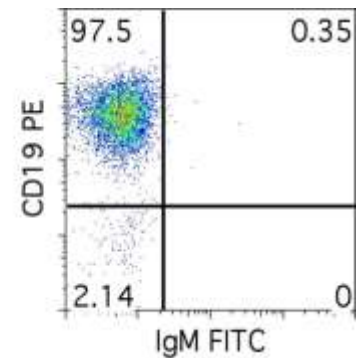
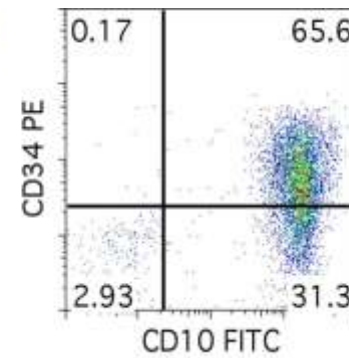
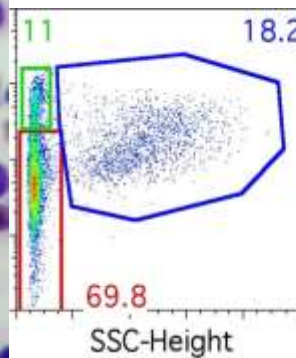
on
 B-LBL/L = B-lymphoblastoma/leukaemia
 B-CLL = B-chr. lymphoid leukaemia
 MCL = mantle cell lymphoma
 cHL = classical Hodgkin lymphoma

BL=Burkitt-lymphoma
 FL = follicular lymphoma
 LPHL = lymphocytoma predominant Hodgkin L.
 MM = myeloma multiplex

DLBCL = diff. large B-cell lymphoma
 MZL = marginal zone lymphoma
 HCL = hairy-cell leukaemia
 SLVL = splenic lymphoma with villous lymphocytes

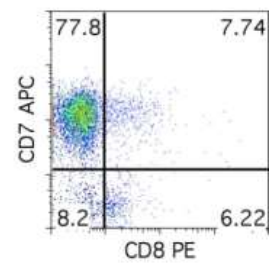
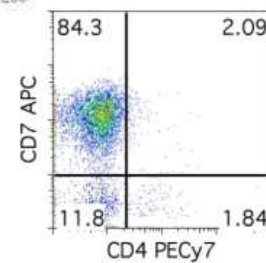
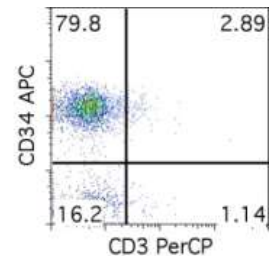
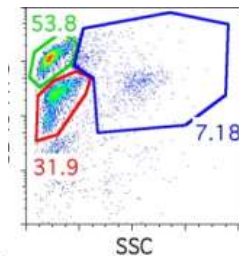
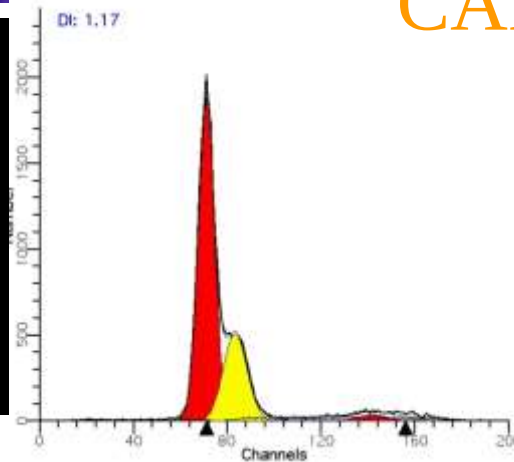


Pre-B-ALL



CALLA

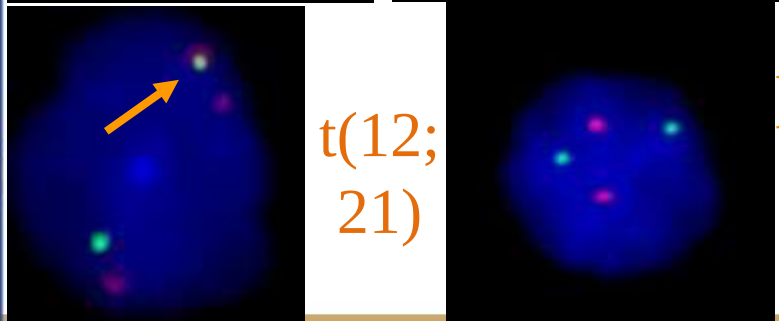
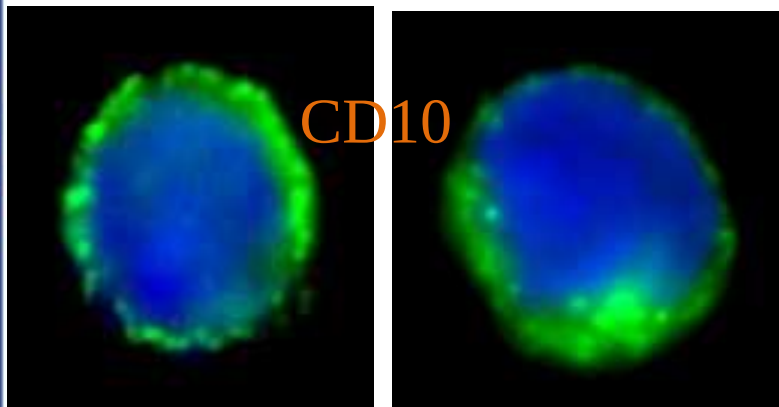
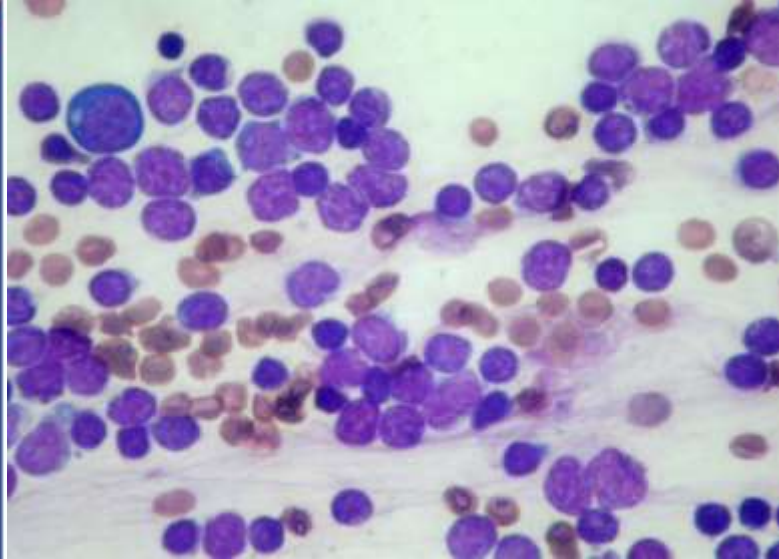
Pre-T-ALL

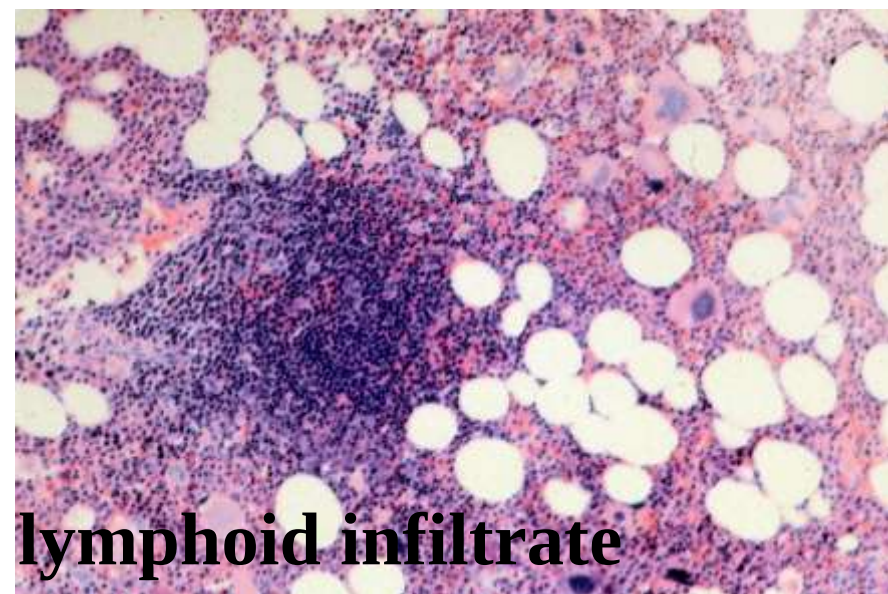
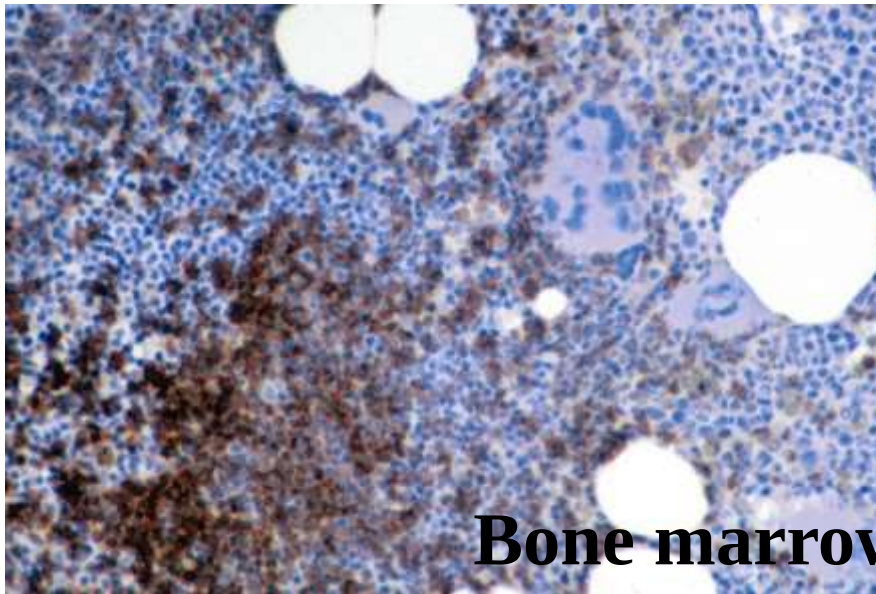
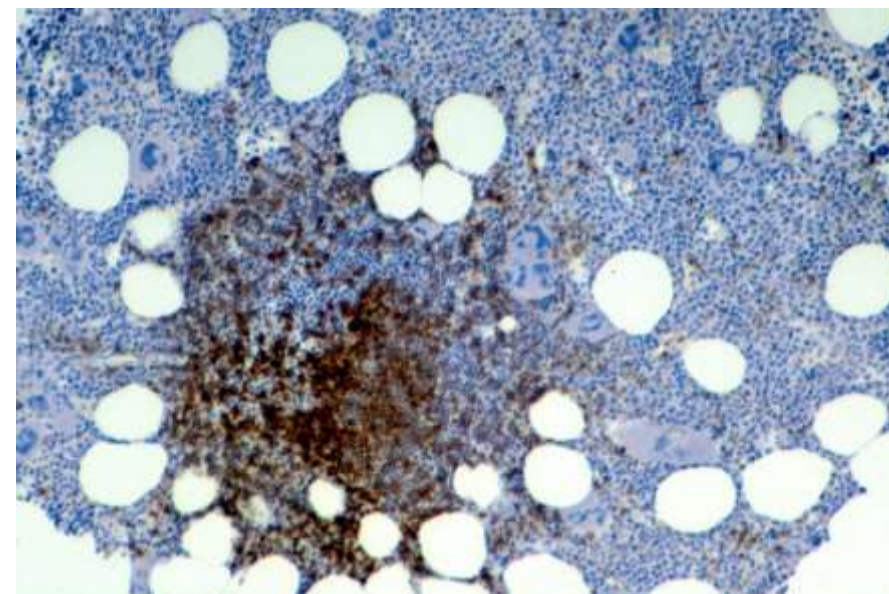
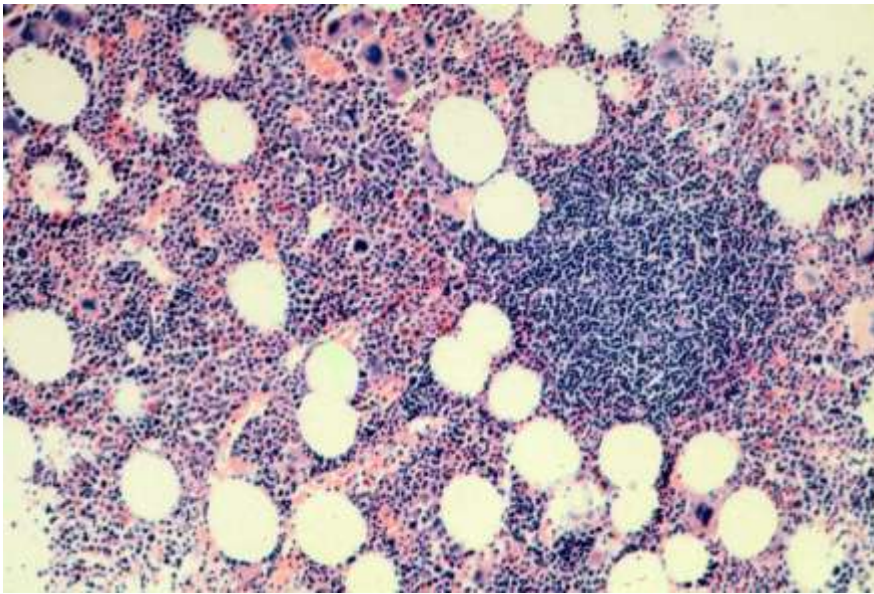


Hyperdiploid

DI > 1.15

Chr. > 50





Bone marrow lymphoid infiltrate

III. Histiocytic and dendritic cell neoplasms

Macrophage/histiocytic neoplasms

Histiocytic sarcoma

Dendritic cell neoplasms

Langerhans cell histiocytosis

Langerhans cell sarcoma

Interdigitating dendritic cell sarcoma/tumour

Follicular dendritic cell sarcoma/tumour

Dendritic-cell sarcoma, not otherwise specified

Mastocytosis

Cutaneous mastocytosis

Indolent systemic mastocytosis

Systemic mastocytosis with associated

clonal, haematological

non-mast cell lineage disease

Mast cell leukaemia

Mast cell sarcoma

Extracutaneous mastocytoma



SMZL (SLVL)

HCL

3444/00 HE

SMZL

SDRP-SBCL

HCL

HCL-v

CD11c	+	-	+	+
CD20	+	+	+	+
CD23	-/+	-	-	-
CD25	+	-	+	-
CD103	-	-	+	+
DBA44	-	+	+	+
Annexin	-	-	+	-
TRAP	-	-	+	-

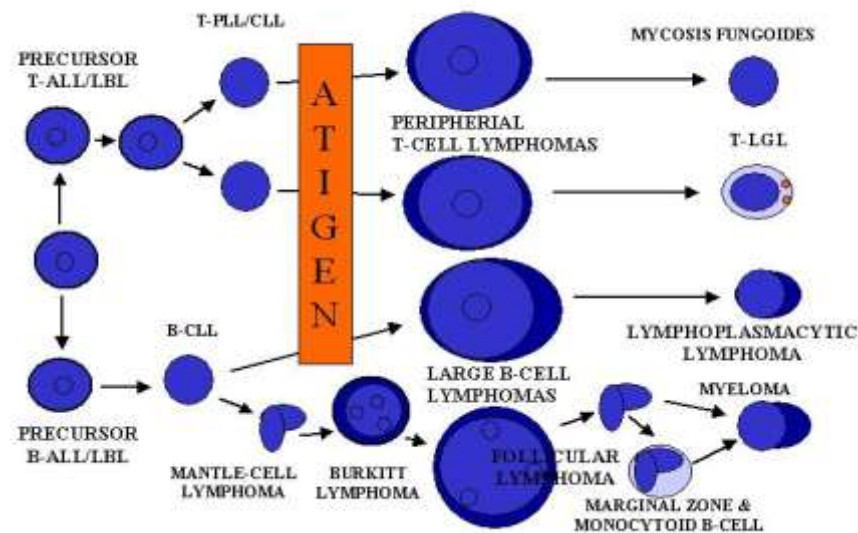
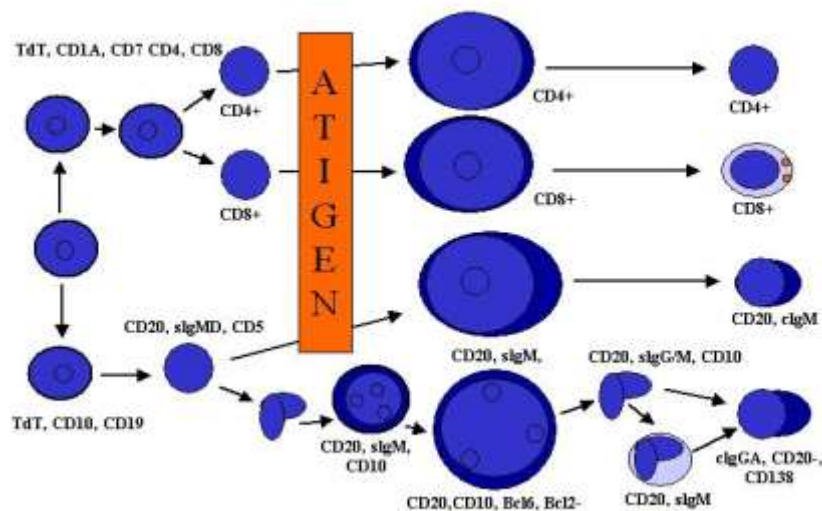
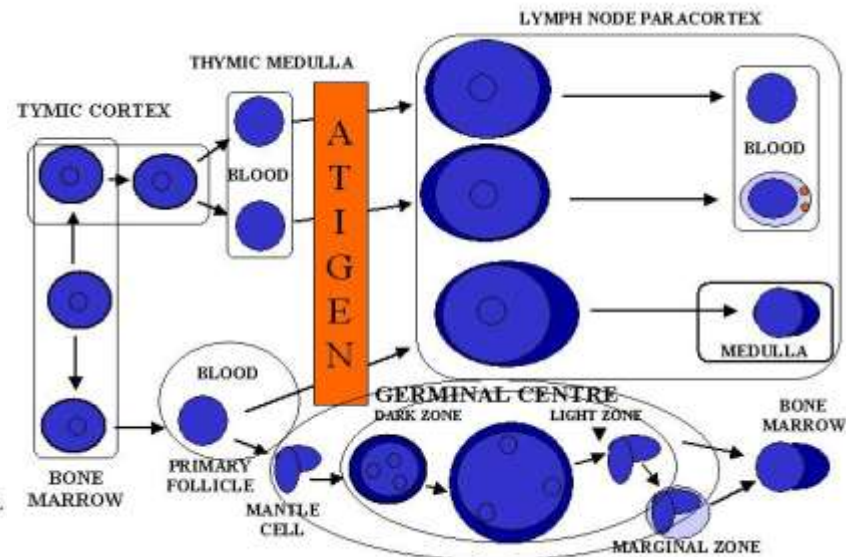
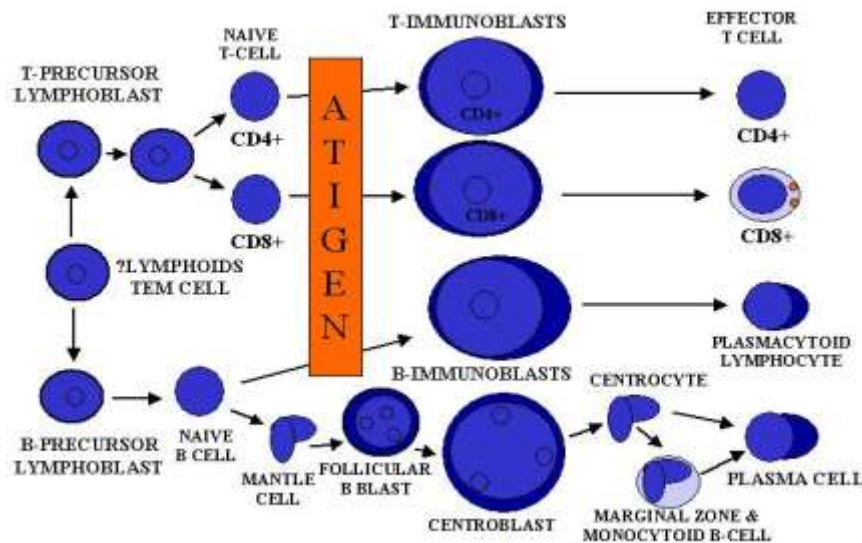


	CD20	CD5	CD23	CD10	CD3	CD30	Translokation	Beteiligte Gene	Funktionelle Folge
B-CLL	+	+	+	-	-	-			
Follikuläres Lymphom	+	-	-	+	-	-	t(14;18)	Bcl-2 IgH ¹	bcl-überexpression und Deregulation, Apoptoseinhibition
Mantlezell-lymphom	+	+	-	-	-	-	t(11;14)	Cyclin-D1 IgH	Cyclin D1-Überexpression, unregulierte Zellzyklusprogression
Extranodales Marginal-zonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ	+	-	-	-	-	-		API2 MALT1	Deregulierte Apoptose
Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom	+	-	-	+/-	+	-/+			
Burkitt-Lymphom	+	-	-	+	-	-	t(8;14)	c-myc IgH	c-myc-Überexpression, unregulierte Zellzyklusprogression
Großzellig-anaplastisches Lymphom	-	+/-	-	-	+	+	t(2;5)	NMP ALK	Überexpression der ALK-Kinase (Tyrosinkinase)
Peripheres T-Zell-Lymphom	-	+	-	-	+	-			

MPS-Typ	Zytogenetische Läsion	Häufigkeit
Chronische myeloische Leukämie (=CML) -Chronische Phase -Akzelerationsphase, Blastenschub	t(9;22)(q34;q11) t(9;22)(q34;q11) +8, +Ph, +19, i(17q), t(3;2)(y26;22)	100% 100% 80%
Polycythaemia rubra vera (=PCV)	+8, +96, del(20q), del(13q), del (1p11)	~15%
Chronische idiopathische Myelofibrose/Osteomyelofibrose (=OMF)	+8, del(20q), del(13q), del (1p11)	~35%
Essenzielle Thrombozythämie (=ET)	+8, del (13q)	~5%
Chronische Neutrophilenleukämie	+8, +9, del (20q), del(11q14)	~10%

MPS-Typ	Zytogenetische Läsion	Häufigkeit
Chronische myeloische Leukämie (=CML) -Chronische Phase -Akzelerationsphase, Blastenschub	t(9;22)(q34;q11) t(9;22)(q34;q11) +8, +Ph, +19, i(17q), t(3;2)(y26;22)	100% 100% 80%
Polycythaemia rubra vera (=PCV)	+8, +96, del(20q), del(13q), del (1p11)	~15%
Chronische idiopathische Myelofibrose/Osteomyelofibrose (=OMF)	+8, del(20q), del(13q), del (1p11)	~35%
Essenzielle Thrombozythämie (=ET)	+8, del (13q)	~5%
Chronische Neutrophilenleukämie	+8, +9, del (20q), del(11q14)	~10%

Typ der Erkrankung (Myelodysplastisch-myeloproliferative)	Hämatopathologie
<i>Chronische myelomonozytäre Leukämie</i> -CMML-1 -CMML-2 -CMML mit Eosinophilie	Blut: persistierende Monozytose >1000/μl, Myelo-, Promyelozyten, keine bcr/abl-Genfusion Blut: <5% Blasten, KM: <10% Blasten Blut: 5-9% Blasten? KM: 10-19% Blasten zusätzlich: Bluteosinophilie <1500/μl
<i>Atypische chronische myeloische Leukämie</i>	Blut: dysplastische Neutrophilie, >10% Metamyelo-, Myelo- und Promyelozyten, <2% Basophile, <10% Monozyten KM: dysplastische granulozytopoetische Proliferation, fakultiv mit erythro-/megakaryopoetischer Dysplasie <20% Blasten im Blut oder KM keine bcr/abl-Genfusion
<i>Juvenile myelomonozytäre Leukämie</i>	Alter: 9-14 Jahre Blut: Monozytose >1000/μl (dysplastische, Vorwiegend Neutrophile und Vorstufen >1000/μl) KM: kombinierte granulo-/monozytopoetische Proliferation, erythropoetische Dysplasie mit vermehrter Hb-F-Bildung keine bcr/abl-Genfusion



FISH-IPC

Ph – bcr-abl+ Krankheit

PH-chr

Bcr-abl Gen
(1/Tu Zelle)

Bcr-abl mRNA
(n/ Tu. Zelle)

22 +
9 +

22 +
9 ++

Ph + Zelle (Tu. Masse) vs
bcr-abl Expression (Aktivitat)

