

Primäre lymphatische Organe (Km, Thymus und peripheres Blut)

Christine Greil (Klinikerin), Anna Verena Frey, Maximilian Seidl (Pathologen)
unter Mitarbeit von: *Thomas Cerny, Kirill Karlin*

- 18.1 Die Sicht des Kliniklers – 124
- 18.2 Die Sicht des Pathologen – 124
- 18.3 Knowledge-Bites – 125
- 18.4 PathoMap Knochenmark und Thymus – 126
- 18.5 Vertiefungsseite: Peripheres Blut – 128

18.1 Die Sicht des Kliniklers

Allgemeines zur Hämatologie

Anamnese u. Leitsymptome:

- Akutes (*AML, ALL, aggressive Lymphome*) vs. chronisches (*MPN, MDS, niedrig maligne Lymphome zB CLL*) Geschehen?
- Anzeichen hämatopoetischer Insuffizienz? B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiss, Gewichtsverlust)? Oberbauchbeschwerden? Vergrösserte Lymphknoten? (■ **Abb. 3**)
- PA: Noxen, Medikamente? St.n. Radio-/Chemotherapie?
- Familien- u. Berufsanamnese (zB Benzol-Exposition?).

Diagnostik:

- Klinische Untersuchung: ■ **Abb. 3.**
- Labor : Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, LDH (Zellumsatzmarker), Haptoglobin u. ggf. Immunhämatologie (Hämolyse?), Folsäure/Vit. B12, Virusserologien.
- Knochenmarkpunktion: zunächst Aspiration → Gewinnung von Zellen für Zytologie („Ausstrich“), Immunzytologie (FACS), Zytogenetik (FISH), Molekulargenetik; danach Stanzbiopsie → Gewebeprobe für Histologie.
- Lymphknotenextirpation (falls nicht möglich: -biopsie).
- Bildgebung: Sonographie, ggf. CT/MRT, selten PET-CT.
- Liquorpunktion: b. *ALL* immer, b. *AML/Lymphomen* nur b. Vda Meningeosis.

Therapie

- IdR Systemerkrankung – Lokaltherapie nicht zielführend.
- Benigne Ursachen (zB *Vitaminmangel, myelotox. Medikamente*): Substratsubstitution, Noxen meiden etc.
- Maligne: supportiv (Wachstumsfaktoren, Transfusion, Infekttherapie/-prophylaxe) u. antineoplastisch (Zytorreduktiva, Cx-/Rx-Therapie, Immunologika, ggf. HSCT).

Fokus: Der Patient mit akuter Leukämie

- Anamnestisch meist kurzer Verlauf, berichtet Leistungsabfall, Gliederschmerzen u. B-Symptome (■ **Abb. 3**).
- Gesunde Hämatopoese wird meist vollständig verdrängt, daher Infekte (Mucositis, Abszesse) u. Blutungsneigung (hauptsächlich Petechien aufgr. Tz-Penie).
- Befall anderer Organe: Lymphadenopathie, Gingivahyperplasie, Chlorome (extramedullärer myeloider Tumor, ua kutan, auch abdominell, ossär, zerebral), Hepatosplenomegalie.
- Bei Meningeosis: Kopf-Sz, Nausea/Emesis, Sehstörungen.
- Selten Leukostase b. extrem hohen Leukozytenzahlen: pneumonische Infiltrate mit Dyspnoe, zerebrale Ischämien/Hämorrhagien, arterielle Verschlüsse.

Schwierige Stellen

Hämatologie ist ein Zusammenspiel von Kompartimenten, die nicht isoliert voneinander funktionieren. Aus didaktischer Sicht ist eine Trennung zunächst sinnvoll, um die Grundfunktionen eines jeden Kompartiments zu begreifen (1° lymphatisch = Bildung, intravasal = Interaktion/Transport, 2° lymphatisch = Aktivierung/Ausreifung/Abbau). In einem zweiten Schritt sollte dann aber die gegenseitige Abhängigkeit erlernt werden, da im Klinikalltag eine Trennung oft nicht sinnvoll möglich ist (*leukämischer Verlauf eines Lymphoms mit Befall des Knochenmarks, Lymphadenopathie b. Leukämie, sekundäre Splenomegalie b. Knochenmarkinsuffizienz*). Eine Herausforderung kann demgegenüber zB die Tatsache sein, dass eine krankhafte Hämatopoese nicht zwangsläufig auffällige periphere Blutwerte zur Folge haben muss. Manchmal kann das Zusammenspiel der Kompartimente auch über ein Problem hinwegtäuschen.

18.2 Die Sicht des Pathologen

Ausgangslage: die angeborene/unreife Abwehr entsteht

- Das Knochenmark ist Ausgangspunkt aller Blutzellen. Der damit verbundene hohe Zellumsatz ist der Boden für die Entstehung von Neoplasien.
- Die Veränderungen der Hämatopoese sind grob unterteilbar in primäre Blutbildungsstörungen (Aktion) vs. sekundäre Blutbildungsstörungen (Reaktion).
- Der Thymus ist der Reifungsort der T-Zellen. Veränderungen umfassen primäre o. sekundäre Tumoren (*Thymom, Thymuskarzinom*, vs. *Lymphom, Metastasen*), Entzündungen (*Myasthenia Gravis*) o. Hypotrophie/Aplasie iF angeborener Immundefekte (*DiGeorge Syndrom*).
- Der Thymus durchläuft nach Säuglings-/Kindesalter eine Altersinvolution (fettgewebig Umbildung u. Atrophie) – Repertoire an T-Zellen kann nicht weiter zunehmen.

Diagnostik

- Der Pathologe erhält Knochenmarkstrepanat/-ausstriche, mediastinoskopische Biopsien o. Thymusresektate.
- Klinische Angaben (Symptomdauer, Noxen u. Medikamente, Blutwerte) sind für eine korrekte Diagnose unerlässlich.
- Ebenso entscheidend: hochwertige präanalytische Qualität (ausreichende Probengrösse, schonende Entkalkung, Vermeidung von Quetschartefakten durch Instrumente).
- Histologisch können MPN, AML, ALL, CLL u. Lymphome gut am KM-Trepanat diagnostiziert werden. Molekulargenetik zunehmend wichtig für deren *Subklassifizierung*.
- Für die Diagnose MDS bedarf es der Korrelation von Aspirat u. Molekularzytogenetik.
- B. akuten Leukämien u. MDS ist aktuell der molekulargenetische Subtyp für den Therapieplan wichtig. Hierfür sind Immunhistochemie, Zytogenetik u. Molekularpathologie notwendig.
- Thymom: histologische Abgrenzung zu Thymus-CA anhand Wachstumsmuster u. Ausdehnung wichtig.

Besonderheit: reaktive Knochenmarksveränderungen

- Substratmangel, Regenerationsphasen, Infekte, Noxen, Medikamente o. verdrängende Prozesse können eine primäre Neoplasie des Knochenmarks imitieren.
- Diese „Mimics“ durch reaktive Veränderungen können schnell zu Fehldiagnosen führen (zB Folsäuremangel = initiales MDS). Die richtige Diagnose kann oft erst im Verlauf (zB nach Substratsubstitution) mittels Rebiopsie unter Mitberücksichtigung der klinischen Dynamik gestellt werden.

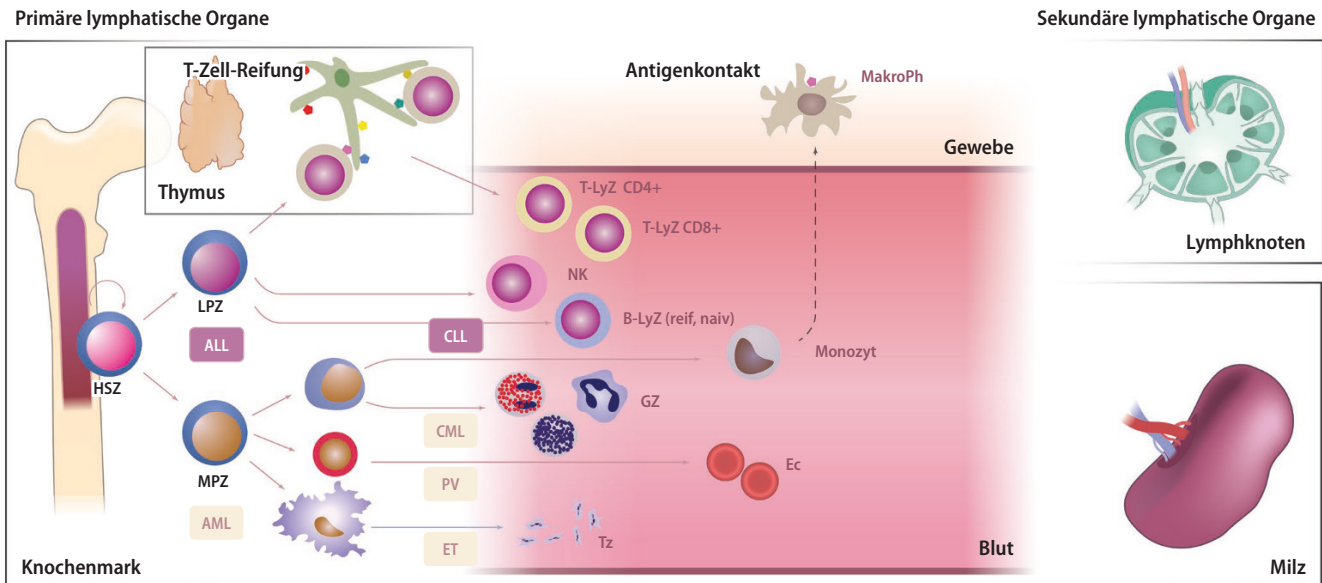


Abb. 1 Vereinfachte Darstellung d. Hämatopoese, welche beim Erw. im Knochenmark stattfindet. Aus der multipotenten Hämatopoetischen Stammzelle (HSZ) entstehen zwei Hauptlinien: myeloische Reihe aus d. Myeloischen Progenitorzelle (MPZ) u. lymphatische Reihe aus der Lymphatischen Progenitorzelle (LPZ). Dazu dargestellt sind die assoziierten primären Neoplasien. (©Cerny, Karlin, 2018 [18.1])

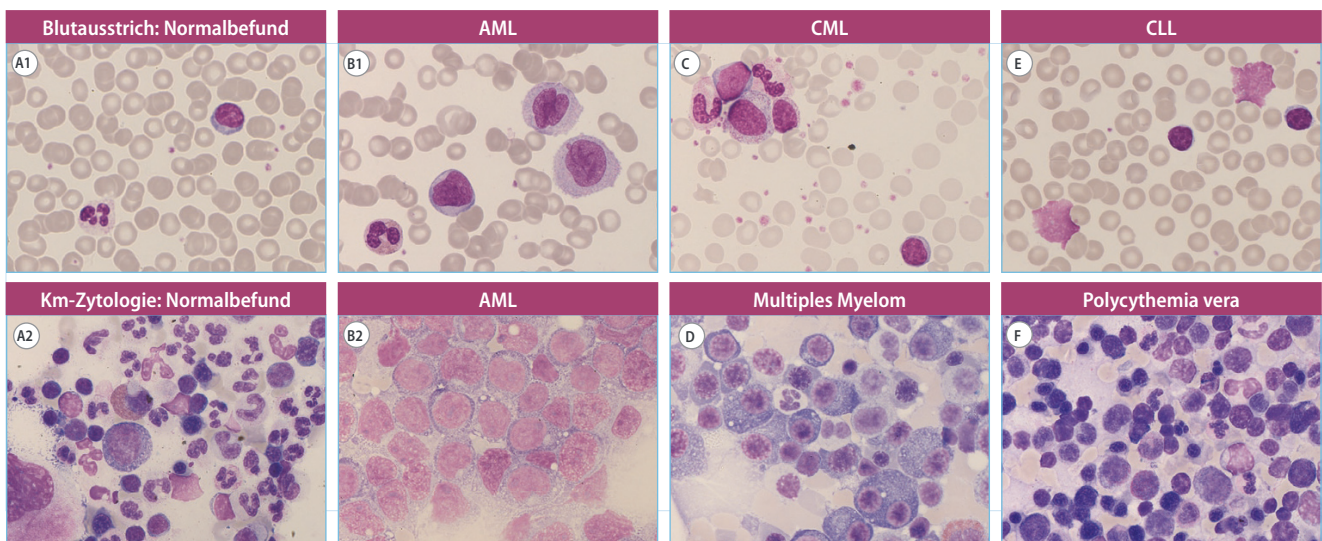
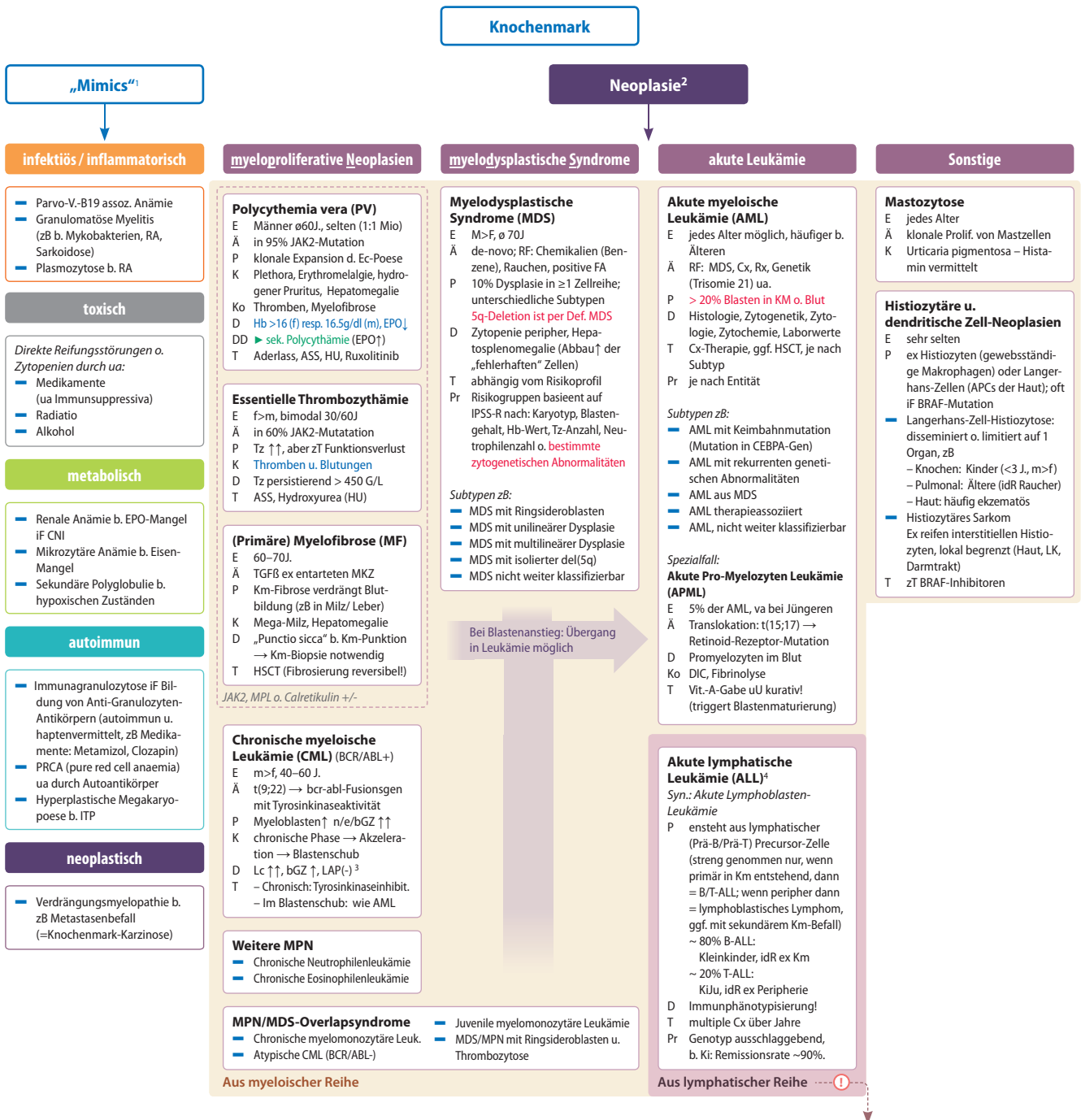


Abb. 2 Peripherer Blutausstrich u. Knochenmark-Aspirationszytologie b. hämatologischen Neoplasien. A) Normalbefund. B1) Grosse Blasten zT mit Nukleoli, Hiatus leucaemicus. B2) Monomorphe Blasteninfiltration. C) Linksverschiebung bis zum Blasten, ohne Hiatus leucaemicus. D) Deutlich erhöhter Plasmazellnachweis, zT atypische (doppelkernige) Formen. E) Lymphozytose, Gumprecht'sche Kernschatten. F) Zellularität erhöht, Erythropoese dominant.

KM-Insuffizienz			Organomegalie		B-Symptomatik	
Anämie	Müdigkeit, Schwäche, evt. Atemnot		Blässe, evt. Tachykardie, Tachypnoe	Lymphadenopathie	Fieber (-schübe)	>38°C ohne Infektfokus über längeren Zeitraum
Blutungs- neigung	Epistaxis		Petechien, selten Hämatome	Hepatomegalie	Nacht- schweiss	mit nächtlichem Wäschewechsel
Infektan- fälligkeit	„Ständig krank“		Hautinfekte, Pneumonie (auch atypische Erreger)	Splenomegalie	Gewichts- verlust	≥10% des Körper- gewichts in 6 Mo.
Leitsymptome		Leitbefunde		(B-Symptome oft assoz. mit Lymphadenopathie)		

Abb. 3 Wichtigste hämatologische Leitsymptome u. Leitbefunde in der Übersicht. Die farbige Hinterlegung verweist auf die gestörte Zellreihe: myeloische Zellreihe (orange), lymphatische Zellreihe (violett).



Spotlight: Hämatologische Neoplasien mit sekundärem Knochenmarks-Befall, oder: der Sinn einer anatomischen Einteilung

Ein grosser Teil der lymphatischen Neoplasien entsteht im Gegensatz zu den oben genannten myeloischen Neoplasien (MPN, MDS, AML etc.) primär ausserhalb des Km, idR in Lymphknoten. Ihre Vorläuferzellen entstammen jedoch im weitesten Sinne dem Km. Einige unter ihnen befallen im Krankheitsverlauf regelmässig das Km (= sekundärer, „rückwärtiger“ Befall), Beispiele sind:

- ▶ Chronische lymphatische Leukämie (Kap. 19)
- ▶ Haarzellleukämie (Kap. 19)
- ▶ Multiples Myelom (Kap. 19)
- ▶ Lymphoplasmozytisches Lymphom (Kap. 19)

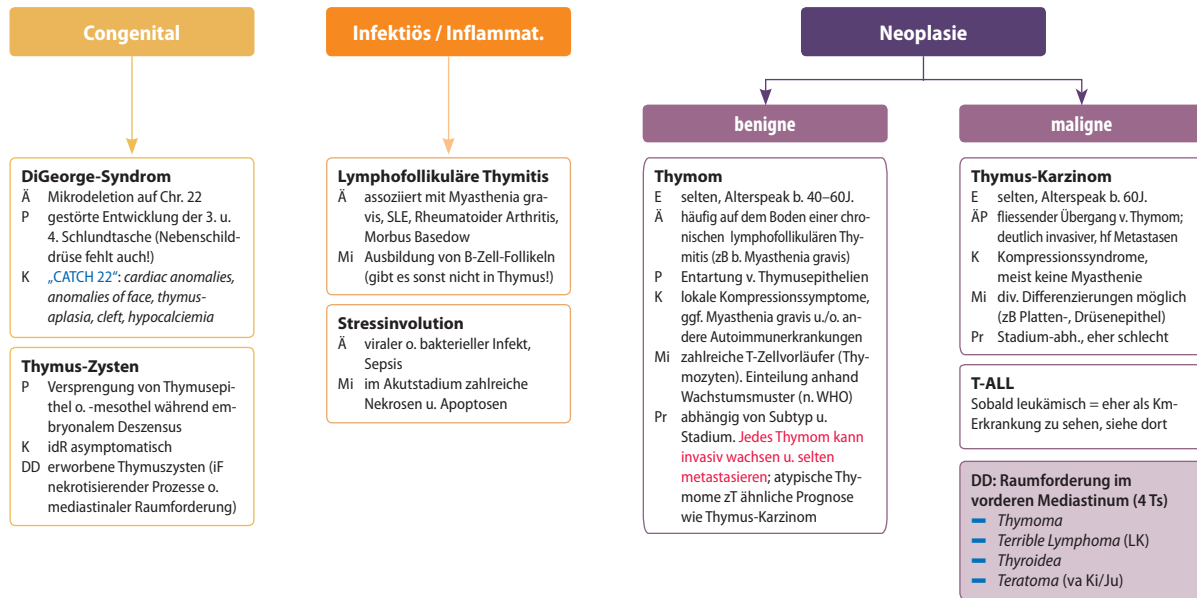
Diese didaktisch nützliche, anatomische Sichtweise ist historisch bedingt; sie trennt lymphatische Neoplasien mit Km- u./o. Blutbeteiligung (=Leukämie), von solchen, die als Masse vorliegen (Lymphom). Es wurde jedoch zusehends klar, dass jedes „Lymphom“ sich uU zu einem leukämischen Bild entwickeln kann u. jede „Leukämie“ gelegentlich mit einer Massenläsion auftreten kann. Zudem können neue Methoden nachweisen, dass für das Therapieansprechen entscheidend die genetische Ausstattung der Tumorzelle ist u. nicht der Ort. Neue Klassifikationen teilen daher weniger nach Lage, sondern nach Art der Tumor-Ursprungszelle ein (anhand Morphologie, Immunphänotyp u. Zytogenetik). IdF wurden einige bisher als unterschiedlich betrachtete Entitäten zu einer Diagnosegruppe zusammengefasst. (zB B-ALL u. prä-B-Zell-Lymphoblasten-Lymphom: beide entstehen aus Precursor B-Zelle, einmal im Km, einmal in Lymphknoten).

ABI	Anämie, Blutung, Infekte (=Symptome b. Km-Befall)
APC	Antigenpräsentierende Zelle
ASS	Acetyl-Salicyl-Säure
BS	Blastenschub
CEBPA	CCAAT/enhancer binding protein alpha
Cx	Chemotherapie

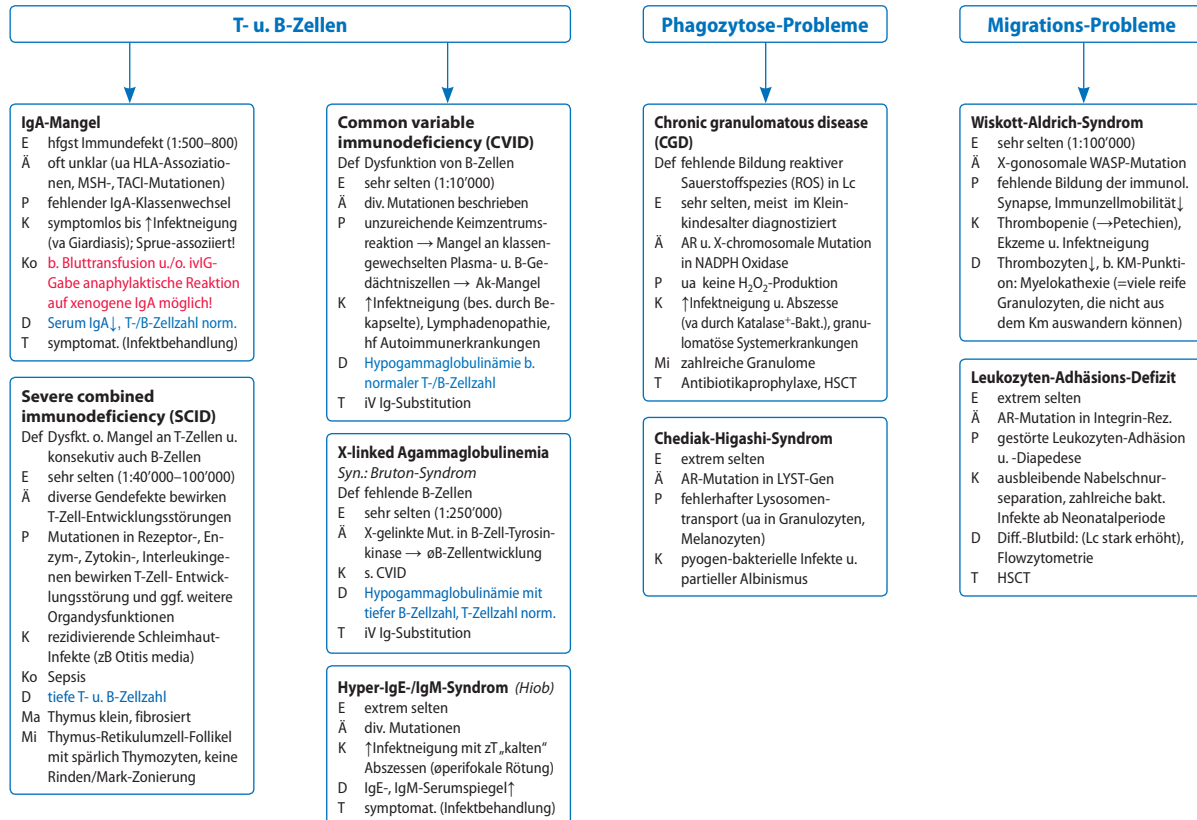
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation (autolog o. allogent)
HU	Hydroxyurea
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
Km	Knochenmark

LAP	Alkalische Leukozytenphosphatase ³
MDS	Myelodysplastische(s) Syndrom(e)
MKZ	Megakaryozyten
MPN	Myeloproliferative Neoplasie(n)
NSD	Nebenschilddrüse
Rx	Radiotherapie

Thymus



Fokus: angeborene Immundefekte

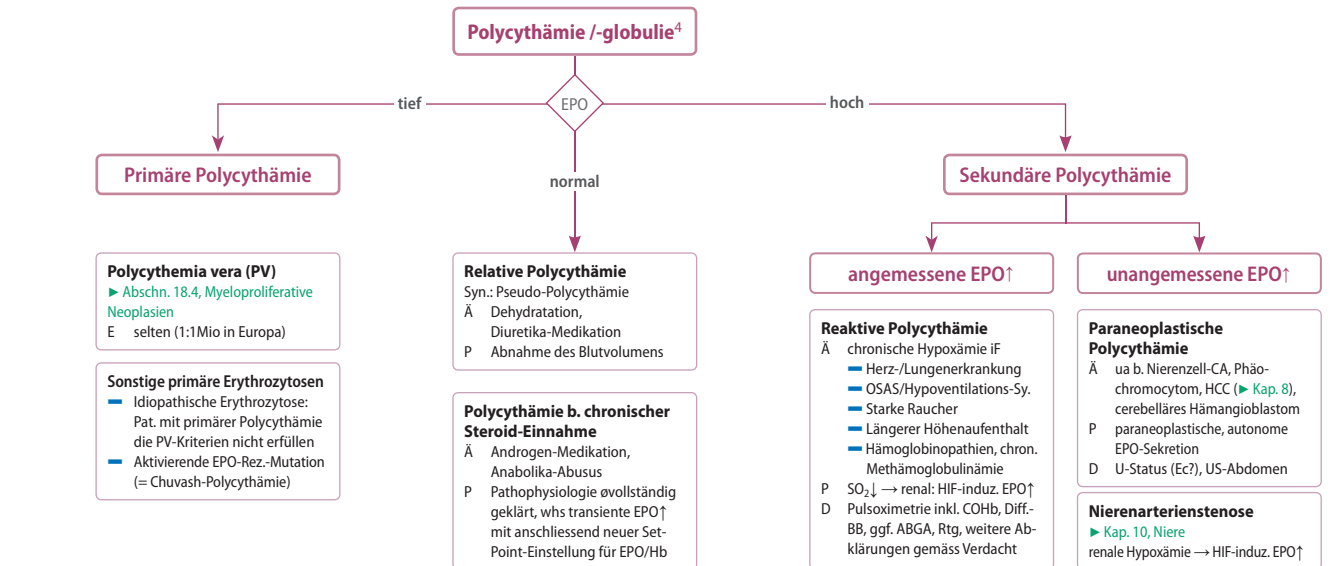
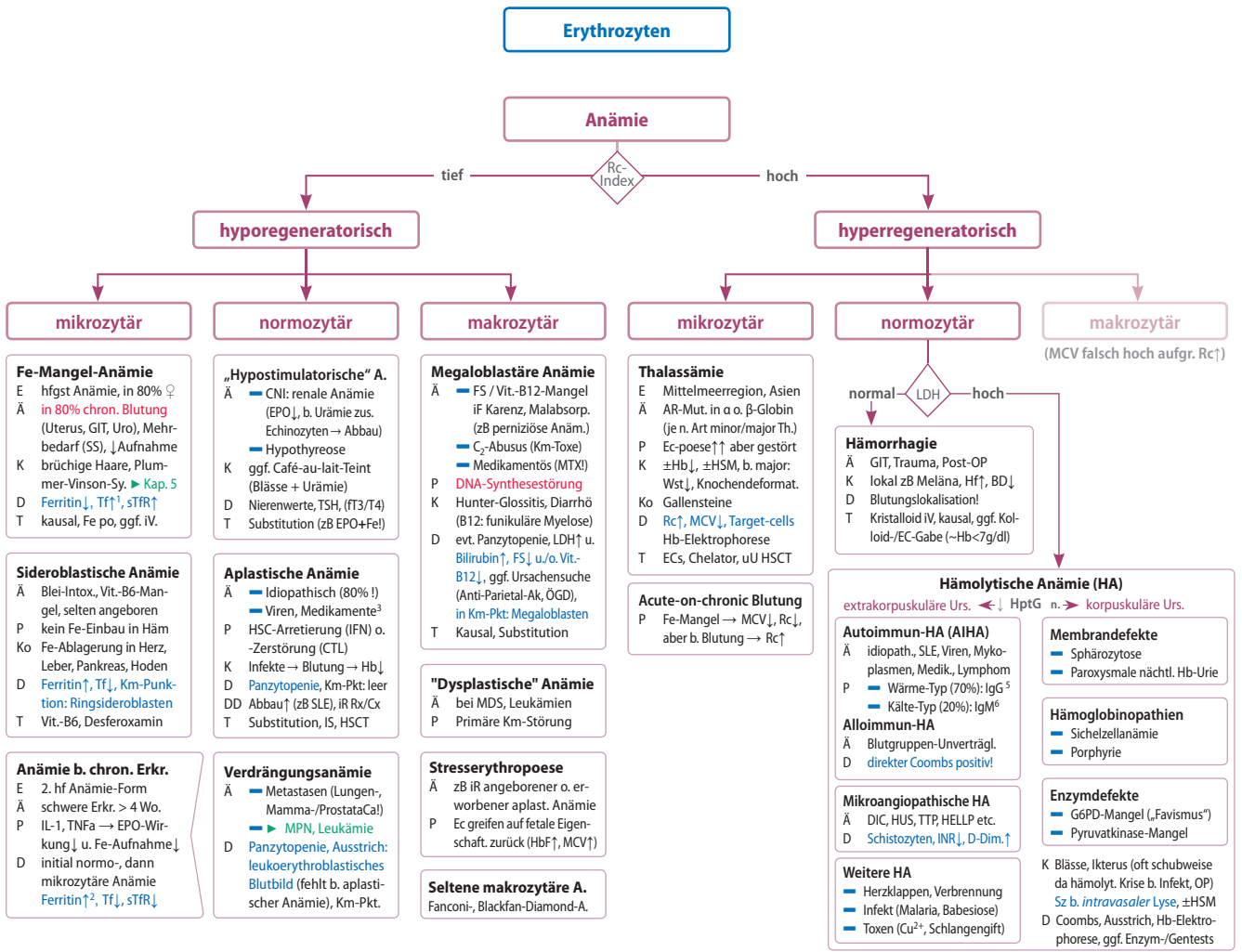


¹ Imitieren uU eine primäre Km-Neoplasie, wobei deren Ursache systemischer Natur o. nur das Km betreffend sein kann

² Beachte: MPN, MDS u. AML bilden ein Spektrum von myeloiden Neoplasien: ausgehend von erhöhtem Progenitorzell-Umsatz ist Ausreifung genügend (MPN), schlecht (MDS) o. ovorhanden (AML)

³ Die LAP ist im normalen reifen Granulozyten vorhanden. Das hilft b. der Abgrenzung CML ↔ leukämioide Reaktion (sonstiger starker Lc-Anstieg): Lc++, nGZ++, LAP++

⁴ ALL = Übergreif für > 20% maligne lymphat. Zellen in KM o. Blut. Ursprung kann Km-Zelle sein (→ Lymphoblastische Leukämie) o. entartete periph. B-/T-Zellen (→ Lymphoblastisches Lymphom)



AIHA	Autoimmunhämolytische Anämie	FS	Folsäure	HSC (T)	Hämatopoetische Stammzell(en) (Transplantation)
COHb	Carboxyhämoglobin	G6PD	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase	HSM	Hepatosplenomegalie
CTL	Cytotoxische T-Lymphozyten (CD8 ⁺)	Hb	Hämoglobin	HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom
EPO	Erythropoietin	HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets	IFN	Interferon
EC	Erythrozyten-Konzentrat	HIF	Hypoxia-inducible Factor	MTX	Methotrexat
Fe	Eisen	HptG	Haptoglobin	IS	Immunsuppression

Leukozyten

Leukozytopenie

↓ Km-Produktion

↑ peripherer Verbrauch

- Neutropenie / Agranulozytose**
- Postinfektiös (IF Komplementaktivierung)
 - Myelosuppression durch Chemotherapie, Radiotherapie, Immunsuppressiva, Benzol
 - Medikamentös-allergische Reaktion³
 - Verdrängungsmyelopathie d. Metastasen
 - Reifungsstörung (FS-/Vit.B12-Mangel, MDS)
 - Metabol. Erkrankungen (Leberzirrhose)
 - Kongenital (zB Dysgenese congenita)
- N.B.: Km-Störung betrifft idR gesamte myeloische Reihe, somit b. Neutropenie oft auch Eosino-, Baso- u. Monozytopenie.*
- Pseudoneutropenie** (gesteigerter Verbrauch/Margination) durch Infekte
- Medikamente (autoimmun-vermittelt)
 - Sequestration b. Hypersplenismus
 - T-Zell-vermittelt: Autoimmunerkrankungen (Felty-Syndrom, SLE), maligne Lymphome, postinfektiös (EBV)
 - Isoimmunneutropenie von Neugeborenen

Eosinopenie, Basopenie, Monozytopenie: Schwer zu quantifizieren, da physiologisch zT sehr tiefe Zellzahl. idR „Begleitpenien“ b. Agranulozytose (siehe oben). *Isolierte* Eosino- u. Basopenie zB bei Stress (Trauma, Schock), **Cushing-Syndrom** od. zB Typhus abdominalis. Seltene hereditäre Ursachen beschrieben.

- Lymphozytopenie**
- Postinfektiös
 - Medikamente (Immunsuppressiva, CTC)
 - Viren (Masern, HIV, va T-Lymphozytopenie)
 - Autoimmunerkrankungen (SLE)
 - Myelosuppression durch Chemotherapie o. Radiotherapie
 - Sehr selten: hereditär
 - Cushing-Syndrom, CTC, Stress

Leukozytose

primäre Km-Produktion ↑

reaktive⁷ Km-Produktion ↑

- Neutrophilie**
- monomorphe Zellen, starke Linksverschiebung
 - MPN (CML, PV)
 - Hereditär
 - pleomorphe Zellen, Linksverschiebung
 - Infekt
 - Autoimmunerkrankung
 - Medikamentös (zB Kortikosteroide)
- Eosinophilie**
- Im Rahmen von MPN (zB CML); ist aber viel seltener als reaktive Eosinophilie (siehe rechts)
 - Allergisch (zB atopisches Ekzem)
 - Infekt (va Parasiten)
 - Medikamente
 - Weitere⁸: Vaskulitis, Hodgkin-Ly. (reaktiv)
- Basophilie**
- Isolierte Basophilie im Ggs. zu anderen „Philien“ häufiger(!) primär verursacht, (zB iR MPN: CML, PV, ET ▶ Abschn. 18.4), während reaktive Basophilie (s. rechts) seltener.
 - Autoimmun (Colitis ulcerosa)
 - Endokrinologisch (Hypothyreose)
 - Infekt (Viral, Helminthen)
- Monozytose**
- Va b. *persistierender* Monozytose MPN suchen (zB Blasten im Ausstrich?)
 - Chronischer Infekt
 - Autoimmun (RA, SLE)
 - Splenektomie
 - Neoplasie (zB Lungen-CA)
- Lymphozytose**
- Va monomorphe Zellen
 - CLL, Marginalzonen-L., Haarzell-Leukämie
 - Va pleomorphe Zellen
 - Infekte (viral)
 - Weitere: Medis (DRESS-Syndr.), Autoimmun (RA), Endokrin (Hyperthy.)

Blasten: Bei erhöhtem Blastenanteil müssen stets primäre Neoplasien ausgeschlossen werden. Zur Repetition: Akute Leukämie (▶ Abschn. 18.4) definiert als Blastenanteil >20% in Km o. peripherem Blut.

Thrombozyten

Thrombozytopenie

↓ Km-Produktion

↑ peripherer Verbrauch

- Gestörte Megakaryopoese**
- ▶ Knochenmark, Abschn. 18.4
 - Infekte
 - Aplastische Anämie, MPN
 - Reifungsstörung (FS-/Vit.-B12-Mangel, MDS)
 - Myelosuppression durch Chemotherapie, Radiotherapie, Benzol, Alkohol, Östrogene, Medikamente (Thiazide)
 - Kongenital: zB Wiskott-Aldrich-Sy. (▶ angeb. Immundefekte, Abschn. 18.4), Fanconi-Anämie etc.
 - Metabolische Erkrankungen (ua Leberzirrhose)
- Nicht-Immunistische Destruktion/Vebrauch**
- Mechanische Herzklappen
 - Extrakorporale Verfahren
 - Schwangerschafts-assoziierte leichte Thrombozytopenie
 - Mikroangiopathische Störungen (DIC, HUS, TTP, HELLP)
- Immunistische Destruktion**
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
 - Heparin-Induzierte Thrombozytopenie (HIT)
 - SLE (ua APLAS) (▶ Kap. 15)
 - Von-Willebrand-Syndrom IIb
- Sequestration in der Milz**
- Hypersplenismus b. portaler HT, hämatolog. Neoplasien, CF

Wichtige DD: „Pseudothrombozytopenie“: Labor-Artefakt (Tz-Verklumpung durch EDTA), Wiederholung mit Citrat-Blut!

Thrombozytose

primäre Km-Produktion ↑

reaktive Km-Produktion ↑

- Essentielle Thrombozythämie**
- ▶ Km-Neoplasien Abschn. 18.3
 - E 1:40 000
- „Begleit“-Thrombozythämie**
- Ä iR von weiteren MPN (CML, PV)
- Reaktive Thrombozytose**
- Nach Infektionen, OP
 - Paraneoplastisch (Zytokin prod.: Thrombopoetin, IL-6)
 - Nach Splenektomie, Autosplenektomie (Sichelzellanämie)
 - B. Eisenmangelanämie

MAHA Mikroangiopathische hämolytische Anämie
 sTfR Soluble Transferrin-Receptor
 TF Transferrin
 TTP Thrombotisch thrombozytopenie Purpura

¹ aber entsättigt
² hier Ferritin wegen Entzündung erhöht, zeigt *nicht* Fe-Speicher an!

³ Metamizol, Thiamazol, Clozapin, Sulfasalazin
⁴ Definition (WHO 2016): Hb >16.0 g/dL (F) resp. >16.5 g/dL (M) o. Hämatokrit > 48 % (F) resp. > 49 % (M)
⁵ Syn.: Wärme-Agglutinine
⁶ Syn.: Kälte-Agglutinine. CAVE: nicht mit Cryoglobulinen(-ämie) verwechseln (= Immunglobuline, die b. tiefer T° mit sich selbst

verklumpen). Bei beiden jedoch transientser Verschluss kleiner Gefäße möglich (→ Akrozyanose, Raynaud-Syndrom ▶ Kap. 3).
⁷ Dies auch als *Leukämioide Reaktion* bezeichnet
⁸ Hypereosinophilie möglich zB b. Kardiomyopathie, Hepatosplenomegalie, pulmonaler Eosinophilie (▶ Kap. 2), Thromboembolien (Cholesterie-Embolus) etc.