

1 LYMPHKNOTEN (GROL 11-2006)

1.1 LK-Schwellung, Lymphadenopathie

- Lymphopenie: <1500/µl, Lymphozytose: >4000/µl.
- Ät.: Infektiös (insb. Toxoplasmose, TBC, EBV, HIV, Lues, Bruzellose, Mononukleose, Röteln), Entzündlich (Lymphadenitis), Sarkoidose, Lipidspeichererkrankungen (Infiltration durch Makrophagen), medikamentös, rheumatoid, maligne Proliferation, LK-Metastasen. Zu 60% unspezifisch!
- Primäre Lymphorgane (Antigen-unabhängig): Thymus, KM.
- Sekundäre Lymphorgane (Antigen-induziert): Weiße Milzpulpa, Tonsillen, LK.
- D:
 - **Anamnese:** Verlauf, Dauer, Trauma / OP, Infektion (Katzenbiss, Zeckenbiss, Reisen, STD), Schmerz, C₂, B-Symptomatik, vorherige Neoplasie, Medikamente (Phenytoin).
 - **Inspektion:** Lokal (Kopf / Hals, inguinal, axillär, supraklavikulär), generalisiert (>2 LK Stationen), Symmetrie, Lymphödem (chronisch → Elephantisiasis), Lymphangitis (Systemerkrankung?), Entzündung.
 - **Palpation:** Konsistenz (hart – Fibrose, fest – Tumor, weich – Leukämie), Lokalisation, Zahl, Verschieblichkeit, Druckdolenz (Infiltration, Blutung), Konglomerate (Tumor-Invasion). Tastbare LK sind *nicht* per se pathologisch! Größe >2cm² → Malignomverdacht!
 - **Labor:** Diff. BB., Virologie (HIV, CMV, EBV, HSV, VZV), MiBi (Borreliose, Toxoplasmose, TBC-Tine-Test), ANA.
 - **Splenomegalie** (*unspezifisch*): OB/Thorax-Schmerz, Druck-/Völlegefühl.
 - Lymphome, CLL, akute Leukämie; massiv bei CML, Myelofibrose, Kala-Azar, Milzzyste, Morbus Gaucher, EBV.
 - Lokalisation
 - **Supraklavikulär:** *Links* („Virchow-Drüse“) aus Abdomen, *rechts* aus Mediastinum → *Hohes Malignomrisiko!*
 - **Zervikal:** Infektionen, Raucher (Hals-/Kopftumoren).
 - **Axillär:** Mamma-Ca. (häufig bds.).
 - **Inguinal:** Infektionen, STD, Tumoren (Melanom, KRK, Genitalien)
 - **Entzündliche LK:** Weich, **druckdolent**, verschieblich, lokales Erythem.
 - **Postentzündliche LK:** Klein, derb, verschieblich, indolent.
 - **Maligne LK:** Hart / derbe, verbacken, **nicht-verschieblich**, indolent. Verdächtig sind insb. *supraklavikuläre* LK.
 - Oft aus Kopf-/Hals-Ca., Mamma-Ca.; supraklavikulär.
 - Primär **LK-Biopsie** (Zytologie unzureichend) bei unklaren, vergößerten LK >4W, vorher *keine* Kortisolgabe!
 - Abnormer Rö.-Thorax, >2cm², HNO-Symptome (Infektion?); >40a: Druckdolenz, Pruritus, supraklavikulär, derbe Konsistenz.

1.2 Maligne Lymphome

- Ät.: Immunschwäche (HIV, iatrogen), Autoimmun (Sjögren, Hashimoto), Infektiös (EBV, MALT, Hep. C), Medikamente (Chemo., Immunsupp.), exogene / berufliche Noxen.
 - Transkriptionale Deregulation → B-NHL.
 - Fusionsproteine → Akute Leukämie.
- Translokationen: Burkitt-Lymphom (t(8;14), MALT (t(11;18), folliculäre Lymphome (t(14;18) → Zytogenetik, FISH (Zytogenetisch für Chromosomenaberrationen), Immunhisto.
- **TNM-Klassifikation:** T (Tumorgröße), N (Lymphknotenbefall), M (Fernmetastasen), R (Resektionsstadium), V (venöse Invasion), C (Diagnosesicherheit).
- **WHO-Klassifikation** (2001)
 - Zelllinie: B / T oder NK; Differenzierungs- / Reifungsgrad. Zur *Klassifikation* ist keine LK-Biopsie zwingend!
 - **Klinik, Genetik, Morphologie, Immunologie.**
 - **Ø Malignität, Ø low-/high grade.**
- Staging: **Ann-Arbor** Klassifikation (Lymphgranulomatosen, Ø CML):
 - **I:** Einzelne LK-Region.
 - **II:** >1 auf gleicher Zwerchfellseite.
 - **III:** LK-/Organbefall beidseits des Zwerchfells.
 - **IV:** Diffuser Befall extralymphatischer Organe.
- Therapiestrategie bei **niedrigmalignen** Lymphomen (geringe Zellproliferation!): I-II → Bestrahlung, III-IV → Symptomatisch.
- Therapiestrategie bei **hochmalignen** Lymphomen: Sofortige Chemotherapie (**CHOP**) mit **kurativer** Intention, Rituximab (CD20), Radioimmuntherapie.
- Labor: BSG, Thrombos, Retikulozyten, Diff. BB, Immunphänotypisierung, LDH, β₂-Mikroglobulin, Immunelektrophorese, Ig-Quantifizierung, Coombs-Test; ggf. LP.
- Bildgebung: Rö.-Thorax, Sono-Abdomen (auch Verlauf), CT, Skelettszintigrafie.
- Radioimmuntherapie von NHL: Radioaktiv gelabelte Ak mit ~5mm „Reichweite“.
- Allogene Tx.: *Graft vs. Lymphom*-Effekt durch Lymphozyten Tx. nach KMT.

1.2.1 Hodgkin-Lymphom (Lymphgranulomatose)

- 3/100.000, ♂>♀, Gipfel bei 30 und 60a, **Lymphozytopenie**.
- Meist von **zervikalen LK** ausgehende Neoplasie von monoklonalen **B-Lymphozyten** aus Keimzentren.
- RF: Großer Mediastinaltumor (bulk), extranodulärer Befall, **BSG**↑, Befall >2 LK.
- Nachweis von **Reed-Sternberg** Zellen (CD30) bei weitgehend normalem BB, Staging nach Ann-Arbor. Rö.-Thorax mit „**Schorsteinzeichen**“ im Mediastinum.
- **Kurative** Therapie mit **Polychemotherapie** (BEACOP) → **involved-field Bestrahlung**.

1.2.2 CLL

- Inzidenz 3/100.000, ♂>♀, >60a, keine typische Chromosomenaberration.
- **Niedrigmalignes NHL** mit klonaler Proliferation **kompetenter B-Lymphozyten** durch verminderte Apoptose.
- K: Infektneigung, schmerzlose **LK-Schwellung, Hautinfiltration, Splenomegalie**.
- D: **Lymphozytose, Gumprecht-Kernschatten**, Ig-Mangel, CD5/CD19 positive Tumorzellen. **AIHA** möglich.
- **Binet**-Stadien: A (<3 LK, Hb >10), B (>2LK, HB >10), C (**Hb** <10, Thrombos <100.000).

- Lymphozytenzahl ist *kein* Therapiekriterium!
- **Symptomatische Therapie** ab Stadium **B** (unabhängig von Leukozytenzahl) mit Chemo (**Fludarabin, Chlorambucil, Cyclophosphamid**), Splenektomie, Rituximab.

1.2.3 Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom(DLCBL)

- Hochmalignes, **zentroblastisches, immunoblastisches** oder **anaplastisches** Lymphom; nodales und extranodales Auftreten.
- Inzidenz 10/100.000, ♂>♀, ~30% der malignen Lymphome.
- RF: >60a, LDH↑, >1 extranodaler Befall, Karnofsky-Index.
- T: **Kurative** Intention (~40%) mit Hochdosis-Polychemo (**CHOP**), monoklonalen Ak (**Rituximab**), autologe STx (Rezidiv).

1.2.4 Follikuläres Lymphom(FL)

- Proliferation von **Keimzentren**, ~20% der malignen Lymphome; t(14;18).
- **I-II: Extended-field** Strahlentherapie (>30Gy) mit *kurativem* Ansatz.
- **III-IV: Palliativ-symptomatische** Therapie (CHOP) ↔ hochaggressiver Ansatz.

1.2.5 Mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom

- Lokale Invasion des vorderen Mediastinums von zentroblastenähnlichen Zellen. ♀>♂, Gipfel **30-35a**.
- K: Atemnot, Halsvenenstauung, Cava-Kompressions-Syndrom.
- T: **CHOP, MTX** → **Bestrahlung**.

1.3 Anämien

- Normales Blutvolumen 70ml/kg, 6-8% KG, 4-6l.
- Unklare Anämie muss abgeklärt werden: Hb ♂ <**13.5mg/dl**, ♀ <**11.5mg/dl**.
- Einflussfaktoren auf den Hb:
 - ↑: Dehydratation (Konzentration), Diarrhoe, Polyzythämie (auch Hkt↑).
 - Ø: *Akute* Blutung → Schock.
 - ↓: Hyperhydratation (Verdünnung), HI, Schwangerschaft, *chronische* Blutung.
- Klinik: Kältschweißigkeit, Fatigue, Orthostase, Dyspnoe, zentrale Symptome.
 - Schleimhäute, Konjunktiven, Nagelbett, LK, Herztöne, HZV.
- Labor:
 - Hämatologie (MCV, MCH).
 - Klinisch-chemisch.
 - Ausstrich (Morphologie).
- **Retikulozyten**; Aussage abhängig vom Hb!
 - ↑: Proliferativ nach Blutung / Hämolyse, Anämie.
 - ↓: Synthesemangel (Substratmangel, Aplasie), Tumor.
- Mikrozytäre Anämien: Eisenmangel, Infektion, Tumor, Thalassämie

1.3.1 Eisenmangelanämie (Mikrozytär-Hypochrom)

- Eisenbedarf **1mg/d**, zur Resorption werden 10-20mg/d p.o. benötigt
- Meist durch Blutung (Regelblutung bei ♀!) → Suche der Blutungsquelle (GI?).
 - Haemocult-Test (Cave: Vitamin C), Endoskopie, Sono, CT, MRT.
- Histo: Ø Fe-Granula im KM, Ø Sideroblasten.

- D: **Ferritin**↓, Transferrin↑, **Thrombozyten**↑, Anulozyten, Poikilozytose (Formvarianz).
- T: Beseitigung der **Blutungsquelle**, Fe-Substitution (+2g/dl nach 2w).

1.3.2 Anämie bei Infektionen und chronischen Entzündungen

- Mikrozytär, hypochrom; **Ferritin**↑ (Fe vorhanden!), S-Fe↓, Transferrin↓, Retikulozyten↓.
- Ät.: Chronische Entzündungen / Infektionen, maligne Erkrankungen → Mobilisationsstörung (TEBK↓) durch **Hepcidin** und Zytokine.
- Speichereisen↑ im KM.

1.3.3 Panzytopenie

- Stets mit **KM-Biopsie** (Ø bei Eisenmangelanämie).
 - Fettmark bei aplastischer Anämie, PRCA (pure red cell anaemia).
 - Blutbildungsstörungen (B₁₂ – Perniziöse A., Folsäure – Megablastoläre A.).
 - Blasten, Fibrose, Dysplasie: Akute Leukämie, Osteomyelofibrose (Punctio sicca), MDS.

MDS

- **Periphere Zytopenie bei vollem KM** (Blasten 5-10%), >50a, akuter oder chronischer Verlauf.
- Stammzellschäden im KM mit hämatopoetischer Insuffizienz (Eisenrefraktäre Anämie, Neutropenie, Thrombopenie) durch *Akkumulation genetischer Schäden* (Alterskrankheit).
- RF: Aplastische Anämie, PNH, Strahlung, Benzol, Zytostatika. Prognose *unabhängig* von der Blastenzahl.
- Cave: Entartung zur **AML** möglich (Blasten >20% oder zyto genetische Marker).
- KM: Dyserythropoese mit Ringsideroblasten, Pseudo-Pelger, Makropolyzyten, Dysmegakaryopoese.
 - Morphologische WHO-Klassifikation (**RA, RAEB, AML**)
- T.:
 - Heilbar: Chemotherapie, **allogene Tx**. (insb. bei Hochrisiko) nach Konditionierung.
 - Unheilbar: Supportiv → Immunsuppression, EPO, Transfusion nach Bedarf, Infektbehandlung.

OMF (Osteomyelofibrose)

- Verdrängung des KM durch Bindegewebe, selten: Inzidenz 3-5/Mio.
- K.: Panzytopenie, **massive Splenomegalie** (extramedulläre BB).
- D: „**Tränen tropfen-Erys**“, KM-Histologie, PBB mit unreifen roten und weissen Vorstufen durch extramedulläre Blutbildung (Leber, Milz).
- T.: Supportiv (**Transfusion**, Androgene), **allogene STx**. wenn möglich.

SAA (Aplastische Anämie)

- Leeres KM, selten: Inzidenz 1/Mio., vermutlich autoimmuner Prozeß.
- Ät.: **80% idiopathisch**, postviral (B₁₉, EBV), toxisch (Gold, NSAR), Thymom, Fanconi.
- K.: **Panzytopenie** mit aplastischem KM → **Infektion** (Candida, Aspergillus), **petechiale Blutung, Schwäche**. DD: *akute Leukämie*.
- D: Stets zytogenetische Abklärung.
- T.: Immunsuppression (**ATG + Ciclosporin A**), **Allogene KMT / STx** nach Konditionierung. Unbehandelt hohe Letalität, behandelt Remission bei 70%!

1.3.4 Hämolytische Anämien

- Hämolyse: Verkürzte (<120d) Erythrozyten-Lebensdauer, kompensiert (Hb normal durch Synthese↑) oder dekompensiert.
 - **LDH↑, Bilirubin↑, Retikulozyten↑ (bezogen auf Hb).**
- **Coombs-Antiglobintest** auf Erythrozyten-Ak mit Titer → **AIHA**.
 - Coombs-negativ: PNH, Ery-Defekte, Membranproteindefekte.
- Akuter **Transfusionszwischenfall** mit Fieber, Schüttelfrost, dunklem Urin (Hb-urie), Ikterus, Rücken-/Abdominalschmerz.
- Chronische Hämolyse: Anämiesymptomatik, Pigmentgallensteine, Splenomegalie.
- Externe Ursachen: Mechanisch, AIHA, toxisch / infektiös.
- Membrandefekte: Sphäro- / Ellipsozytose, PNH, HLP.
- Angeborene Enzymdefekte (PK, G6PDH):
 - *Normale* Morphologie, Hb *normal*, Coombs *negativ*.
 - G6PDH-Mangel: Oxidativer Stress, selbstlimitierend, Afrika, Asien, Mittelmeer (Favismus). Selbstlimitierend.
 - PK-Mangel: Hämolyse bei Homozygoten durch ATP-Mangel.

PNH (Paroxysmale nächtliche Hämolyse)

- Erworbene, variable **Panzytopenie** aber trotzdem **Thrombose** durch pathologische Proteinverankerung und Komplementdefekt bei PIG-A Gendefekt.
- D.: **Durchflußzytometrie** (FACS) auf Expression von PIG-Epitopen. DD: Aplastische A.
- T.: **Eculizumab** (Komplement-Inhibitor), Steroide, **Androgene, ATG, STx**; Heparin, Kumarine bei Thrombose.

Perniziöse Anämie (B₁₂-Mangel)

- **Reifungsstörung aller Zellreihen** (DNA-Synthese↓) → Hypersegmentierte Neutrophile, Makroovalozyten, Thrombozytopenie.
- K.: **Gastritis A** (Resorptionsstörung), IF-Mangel, Malöabsorption, Blässe + leichter Ikterus („strohgelbe Haut“), **atrophische Hunter-Glossitis, funikuläre Myelose** (spinale Ataxie); Schilling-Test (obsolet). Nachweis von **Auto-Ak**. Zytopenie und Neurologie verlaufen nicht parallel.
- Cave: Erhöhtes Risiko für **Magen-Ca!**
- T.: B₁₂-Substitution → harmlose „Retikulozyten-Krise“ möglich.

Kugelzellanämie

- Ät.: Spektrin- / Akyrindefekt → Kugelzellen mit fehlender zentraler Aufhellung.
- K.: Anämie, Ikterus, Gallensteine, LDH↑.
- T.: Splenektomie, Folsäure-Substitution.

AIHA (Autoimmune hämolytische Anämie)

- IgG-Typ durch Wärmeagglutinine (70%), IgM-Typ durch Kälteagglutinine.
- K.: **Anämie + Ikterus + Splenomegalie** (extravasale Hämolyse).
- D.: **Coombs-positiv**, Mikrosphärozyten.
- T.: IgG: Steroide, IgM: Cyclophosphamid.

Thalassämie

- Autosomal-rezessiv vererbte, **quantitative Globin-Synthesestörung** der α -/ β -Kette.
- Homozygote Major-Form und heterozygote Minor-Form. V.a. Mittelmeer, naher Osten, Asien.
- D: Mikrozytär, hypochrom, **Targetzellen** → **Hb-Elektrophorese**.

- T.: Nur bei Major-Form allogene Stammzelltransplantation.

Sichelzellanämie

- Qualitative Hb-Störung durch Punktmutation der β -Kette → **Mikrozirkulationsstörung** durch HbS-Präzipitation.
- Selektionsvorteil für **Heterozygoten** in Malariagebieten.
- D.: Chronische Hämolyse, Infektneigung, Fe-Überladung.
- K.: Abdominalschmerz, ICB / Infarkte, funktionelle Asplenie (**Milzinfarkt**), Knochennekrose, **US-Ulzeration**.

TTP (Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Moschkowitz-Syndrom)

- Mikroangiopathische hämolytische Anämie mit Thrombopenie + Mikrothromben; v.a. ♀ 30-40a, mögl. autoimmuner Endotheldefekt.
- K.: **Anämie + Thrombozytopenie + LDH↑. Fragmentozyten** im Ausstrich (DD: mechanische Schäden bei Herzklappenersatz).
- T.: **Plasmapherese**; cave: **keine Thrombozytengabe!**

1.4 Stammzelltransplantation

- Transplantation von Blutbildung und Immunsystem nach hämatotoxischer > organotoxischer Chemotherapie / Bestrahlung.
- Autologe Eigenspende.
 - Chemo → Stammzellgewinnung (Apherese) mit G-CSF → Hochdosis-Chemo + Stammzell-Tx..
 - Maligne Lymphome (insb. Plasmozytom, AML).
- Allogene Spende von Geschwistern (RD) oder Fremdspendern (UD).
 - HLA- / MHC-Kompatibilität („4 digits“), Blutgruppe sekundär; Ø Syngenetität.
 - RD und UD bei HLA-Kompatibilität gleichwertig.
 - Konditionierung (Radio-Chemo, Immunsuppression) → Transplantatgewinnung / Transplantation → Prävention von Komplikationen (UAW, GvH) durch Immunsuppression für 1a, danach *Medikamentenfrei*.
 - Myeloablation vs. RIC (Dosisreduzierte Konditionierung) bei älteren Patienten.
 - GvH durch kompetente Spenderlymphozyten; akut (30-100d) mit Exanthem, Ikterus, Fieber (→ Kortisol) oder chronisch (>100d) mit Sklerodermieähnlicher Symptomatik.
 - GvL durch Spenderlymphozyten ↔ Tumorzellen des Empfängers.