

Definition

- Myeloproliferative Erkrankung (S. 528) mit autonomer Proliferation aller 3 Zellsysteme (Erythro-, Leuko- und Thrombopoese).

Ursachen – Epidemiologie

- Ursache unbekannt.
- Seltene Erkrankung meist des höheren Lebensalters (> 60 J.), Männer häufiger als Frauen betroffen.

Klinik

- Rötliche, teils zyanotische Farbe von Gesicht und Extremitäten.
- Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen, Pruritus, Sehstörungen.
- Blutungen (Nasenbluten), Thromboseneigung.
- Häufig arterielle Hypertonie.
- Splenomegalie.

Komplikationen

- Blutungen.
- Thrombosen und Embolien.
- Im Spätstadium Osteomyelofibrose (S. 528).
- Blastenschübe (akute Leukämie) v. a. unter myelosuppressiver Behandlung.

Differentialdiagnose

- **Sekundäre Polyzythämie (= Polyglobulie):**
 - kompensatorische Erythropoetinerhöhung bei pO_2 -Erniedrigung:
 - kardiopulmonale Erkrankungen
 - längere Hochgebirgsaufenthalte
 - kompensatorische Erythropoetinerhöhung bei Rauchern (CO-Hb auf > 5% erhöht, pO_2 normal oder erniedrigt)
 - autonome Erythropoetinerhöhung (pO_2 normal):
 - Hypernephrom, Leberzellkarzinom
 - selten bei anderen Tumoren: z. B. Ovarialkarzinom, Kleinhirntumore
 - gesteigerte Erythropoese bei Morbus Cushing oder Glukokortikoidtherapie.
- **Relative Polyzythämie** bei vermindertem Plasmavolumen: z. B. Diarrhoe, Erbrechen, Verbrennungen.

Diagnostik

- **Blutbild:** Erythro-, Leuko-, Thrombozyten, Hb und Hämatokrit erhöht.
- **Ausschluß einer relativen Polyzythämie:** Anamnese, Befund (Exsikkose?), Blutbildkontrolle nach Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits.
- **Relative Polyzythämie:**
 - Anamnese: Vorerkrankungen, Medikamente, Nikotinkonsum
 - kardiopulmonaler Befund, Cushing-Syndrom? (S. 507)
 - Blutgasanalyse (S. 35)

31.7 Polycythaemia vera

- Sonographie: Hypernephrom?, Lebertumor?, Ovarialtumor?, Milz? (Splenomegalie spricht für Polyzythämia vera)
- ggf. Serum-Erythropoetinbestimmung: bei Polyglobulie erhöht.
- **Alkalische Leukozytenphosphatase** (ALP-Index): stark erhöht (> 100).
- **Knochenmarkpunktion** mit Zytologie und Histologie (Diagnosesicherung): hyperzelluläres Knochenmark mit Proliferation aller 3 Blutzellreihen.

Therapie

- **Aderlaßtherapie:** jeweils ~ 500 ml, Wiederholung entsprechend Blutbild-Kontrollen (Ziel-Hämatokrit < 45%) initial mehrmals pro Woche. Evtl. isovolämische Reinfusion von Elektrolytlösungen, z. B. NaCl 0,9%.
- **Myelosuppressive Therapie** (Rücksprache mit Hämatologen) bei nicht ausreichendem Erfolg der Aderlaßtherapie, Thrombozytose > 1 Mio./ μ l oder exzessiver Splenomegalie:
 - Chemotherapie: Hydroxycarbamid (Litalir®), Busulfan (Myleran®)
 - Radiophosphor (32 P): nur noch selten indiziert, erhöhtes Risiko der akuten Leukämie.
- **Zusätzliche Therapiemaßnahmen:**
 - Antihistaminika (S. 459) bei Juckreiz
 - bei Hyperurikämie Diät, bei Harnsäure > 9 mg/dl Allopurinol (S. 471).

Prognose

- Mittlere Überlebensdauer unter Therapie ca. 15 Jahre, sonst ca. 2 Jahre.

Definition – Einteilung

- Maligne Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen mit autonomer Proliferation unreifzelliger Blasten und Ausschwemmung derselben ins Blut.
- Einteilung in *akute myeloische (AML)*, *akute lymphatische (ALL)* und *akute undifferenzierte (AUL, selten)* Leukämie.

Ursachen – Epidemiologie

- Die Ursache ist unklar, prädisponierende Faktoren:
 - isonisierende Strahlen, Chemikalien (Benzol, Zytostatika)
 - Viren: HTLV I-Viren begünstigen akute Leukämien vom T-Zell-Typ
 - hereditäre Faktoren: erhöhte Inzidenz bei Down-Syndrom (AML), Klinefelter-Syndrom u. a.
 - hämatologische Erkrankungen: AML-Entstehung aus myelodysplastischem Syndrom.
- Inzidenz akuter Leukämien: 4/100 000 Einwohner/Jahr. ALL: häufigste Leukämie bei Kindern, AML: häufigste akute Leukämie bei Erwachsenen.

Klinik

- Uncharakteristische Symptome: z. B. Fieber, Nachtschweiß, Müdigkeit.
- Klinische Zeichen der Knochenmarkinsuffizienz:
 - *Anämie*: allgemeine Anämiesymptome (S. 521)
 - *Granulozytopenie*: Anfälligkeit für bakterielle Infekte (z. B. pyogene Hautinfektionen, Pneumonie), und Pilzinfekte (z. B. Soor)
 - *Thrombozytopenie*: Hämatome, Petechien, Zahnfleisch- und Nasenbluten.
- Lymphknotenvergrößerung (~ 30%), Splenomegalie (häufiger bei ALL).
- Gingivainfiltration bei akuter monozytärer oder myelomonozytärer Leukämie.
- Hautinfiltrationen v. a. bei monozytärer und lymphatischer Leukämie.
- Meningeosis leucaemica: Hirnnervenfunktionsstörungen v. a. bei ALL.

Komplikationen

- Häufigste Todesursachen: schwere Infektionen und zerebrale Blutungen.
- Bei starkem Zellzerfall Hyperurikämie und akutes Nierenversagen.
- Bei akuter Promyelozyten-Leukämie Gefahr der Verbrauchskoagulopathie.

Diagnostik

- **Blutuntersuchung:**
 - Differential-Blutbild:
 - unspezifisch: Anämie, Thrombopenie, Leukozytenzahl erniedrigt, normal oder erhöht, Granulozytopenie
 - spezifisch: Nachweis von *Blasten* (außer bei „aleukämischem“ Verlauf)
 - weitere unspezifische Parameter: BSG, LDH und Harnsäure erhöht.
- **Knochenmarkpunktion** (S. 78) mit Zytologie und Histologie, bei v. a. akute Leukämie Durchführung noch am gleichen Tag:
 - Diagnosesicherung: Nachweis von mindestens 30% Blasten.
- **Klassifikation** der AML nach zellmorphologischen und zytochemischen, der ALL nach immunzytologischen Kriterien: Tab. 193 und 194.

31.8 Akute Leukämien

Tabelle 193 FAB-Klassifikation der akuten myeloischen Leukämien (AML) (FAB = French-American-British-Group)

FAB	Morphologischer Subtyp	Häufigkeit	positive Zytochemie für
M1	Myeloblastäre L. ohne Ausreifung	20%	Myeloperoxidase
M2	Myeloblastäre L. mit Ausreifung	30%	Myeloperoxidase
M3	Promyelozyten-Leukämie	< 5%	Myeloperoxidase
M4	Myelomonozytäre Leukämie:	30%	Myeloperoxidase und
M4a	ohne Eosinophilie		α -Naphthylazetatesterase
M4b	mit Eosinophilie		
M5	Monozytäre Leukämie:	10%	α -Naphthylazetatesterase
M5a	ohne Ausreifung (undifferenziert)		
M5b	mit Ausreifung (differenziert)		
M6	Erythroleukämie	< 5%	
M7	Megakaryozytäre Leukämie	< 5%	

Tabelle 194 Immuntypisierung der akuten lymphatischen Leukämien (ALL)

Phänotyp	Häufigkeit bei Erwachsenen
CALL (common ALL)	60%
T-ALL	20%
Null-ALL	15%
B-ALL	5%

Differentialdiagnose

- Infektiöse Mononukleose (S. 565): keine Blastenvermehrung im Knochenmark.
- Aplastisches Syndrom (S. 548): zellarmes Knochenmark.
- Myelodysplastisches Syndrom (S. 546): Anamnese, Knochenmarkbefund.
- CML mit Blastenschub: meist mehrjährige Anamnese.

Therapie

- Durchführung in hämatologischen Zentren: Chemotherapie, bei Patienten < 50 Jahre evtl. allogene oder autologe Knochenmarkstransplantation oder periphere Stammzelltransplantation (S. 114) im Anschluß an eine hochdosierte Chemotherapie. Zusätzlich supportive Maßnahmen wie Infektionsprophylaxe, Blut- und Thrombozytentransfusionen, Hyperurikämieprophylaxe.

Prognose

- Prognose unter adäquater Therapie:
 - AML: komplette Remissionen bei Patienten < 60 Jahre: 70%, 5-Jahres-Rezidivfreiheit: ca. 20%.
 - ALL: komplette Remissionen: 80%, 5-Jahres-Rezidivfreiheit ca. 30–50%.

31.9 Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose)

Definition

- Malignes Lymphom mit histologischem Nachweis von ein- (= *Hodgkin-Zellen*) und mehrkernigen (= *Sternberg-Zellen*) Riesenzellen.

Ursachen – Epidemiologie

- Ursache unbekannt, evtl. infektiöse Genese (Viren?).
- Inzidenz: 2–4/100 000 Einwohner/Jahr; Häufigkeitsgipfel im 3. und 7. Lebensjahrzehnt, Männer häufiger betroffen als Frauen.

Klinik

- Evtl. *B-Symptome*: Fieber ($> 38^\circ\text{C}$), Nachtschweiß, Gewichtsverlust ($> 10\%$ innerhalb von 6 Monaten).
- Meist schmerzlose Lymphknotenvergrößerung: am häufigsten zervikal, dann Mediastinum, seltener Axillae, Inguinalregion und Abdomen.
- In fortgeschrittenen Stadien: Splenomegalie und/oder Hepatomegalie.

Diagnostik – Differentialdiagnose

- Bei V. a. malignes Lymphom sorgfältige Palpation aller Lymphknotenregionen.
- Differentialdiagnose von Lymphknotenvergrößerungen: S. 141.
- Blutuntersuchung, nur unspezifische Zeichen: evtl. BSG-Erhöhung, Anämie. Im Differential-Blutbild typischerweise häufig Lymphopenie, evtl. Eosinophilie.
- **Lymphknoten-Histologie** (Tab. 195): einzige Methode zur Diagnosesicherung. Bei V. a. Morbus Hodgkin und negativem Ergebnis bei wiederholter Biopsien.

Tabelle 195 Histologische Klassifikation der Hodgkin-Lymphome (nach Lukes und Butler)

- I. lymphozytenreiche Form
- II. nodulär-sklerosierende Form (am häufigsten)
- III. Mischtyp
- IV. lymphozytenarme Form

- **Staging-Untersuchungen** nach Diagnosestellung (Stadieneinteilung: Tab. 196):
 - Anamnese (B-Symptome), körperliche Untersuchung
 - Blutstatus: mindestens BSG, Differential-Blutbild, Serum-Elektrophorese (S. 218), Leberwerte, Kreatinin, LDH, aP
 - Röntgen-Thorax in 2 Ebenen (Abb. 96)
 - Abdomensonographie
 - Thorax- und Abdomen-CT
 - Skelettszintigramm, ggf. gezielte Knochenaufnahmen
 - Knochenmarkzytologie und -histologie (S. 78)
 - zusätzlich bei Stadium III (s. u.): Leberbiopsie (S. 80)
 - zusätzlich bei den Stadien I und II (s. u.):
 - bipedale Lymphangiadenographie (bei negativem CT)
 - explorative Laparotomie mit Lymphknoten- und Leberbiopsien und Splenektomie.

Tabelle 196 Stadieneinteilung der Hodgkin-Lymphome (nach Ann-Arbor)**Ausbreitung**

- I** Einzelne LK-Region oder Vorliegen eines einzigen extranodalen Herdes
- II** 2 oder mehr LK-Regionen auf einer Zwerchfellseite oder lokalisierte extranodale Herde mit Befall von LK-Regionen auf einer Zwerchfellseite
- III** wie II, jedoch *beide Zwerchfellseiten* befallen
- III₁** subphrenische Lokalisation oberhalb des Truncus coeliacus
- III₂** subphrenische Lokalisation unterhalb des Truncus coeliacus
- IV** Disseminierter Befall *extralymphatischer* Organe mit/ohne LK-Befall

Ergänzungen:

- A (= ohne B-Symptome), B (= mit B-Symptomen, s. o.)
- N (= nodaler = LK-Befall), E (= extranodaler Befall)
- *Risikofaktoren* (wichtig für die Therapieplanung bei den Stadien I und II):
 - großer Mediastinaltumor (*bulky disease* = LK-Durchmesser mediastinal > 1/3 des Thoraxdurchmessers in Höhe des 5. ICR oder Tumor > 5 cm)
 - Befall von 3 und mehr Lymphknotenregionen
 - extranodale Herde
 - hohe BSG (A-Stadium > 50 mm/h, B-Stadium > 30 mm/h)

Lymphatisches Gewebe: LK, Milz, Waldeyer Rachenring, Thymus, Appendix**Therapie – Prognose**

- Therapieplanung nach Rücksprache mit Hämatologen. Stadienabhängige Behandlung mit Einteilung in Prognosegruppen: Tab. 197.

Tabelle 197 Therapie der Hodgkin-Lymphome

Prognose	Therapieverfahren
<i>Günstig</i> (Stadium I u. II ohne Risikofaktor): 5-Jahresüberlebensrate ca. 80 %	Strahlentherapie
<i>Intermediär</i> (Stadium I u. II mit Risikofaktor, Stadium IIIA): 5-Jahresüberlebensrate ca. 70 %	Strahlen- und Polychemotherapie
<i>Ungünstig</i> (Stadium IIIB u. IV): 5-Jahresüberlebensrate ca. 50 %	Polychemotherapie (evtl. zusätzl. Bestrahlung großer Lymphome)

- Chemotherapie: z.B. COPP, ABVD.
- Rezidivtherapie:
 - Patient mit Rezidiv nach alleiniger Strahlentherapie: Chemotherapie
 - Patient mit Rezidiv nach Chemotherapie: bei Remission > 12 Monate erneute Chemotherapie, sonst evtl. hochdosierte Chemotherapie und autologe Knochenmark- oder periphere Stammzell-Transplantation.
- Nachsorge (anfangs mind. ¼-jährlich): Anamnese (B-Symptome), körperliche Untersuchung, Blutstatus (s. o.), Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, Abdomensonographie. Weitere Untersuchungen in Abhängigkeit von Befund und Primärstadium.

31.10 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Definition

- Heterogene Gruppe von malignen lymphatischen Neoplasien, die sich histologisch vom Hodgkin-Lymphom abgrenzen.

Ursachen – Epidemiologie

- Unterschiedlich, teilweise unbekannt: genetische Prädisposition, chromosomale Translokationen, Chemikalien, ionisierende Strahlen, chronischer Virusinfekt (z. B. Epstein-Barr-Virus beim Burkitt-Lymphom, HTLV I-Viren bei T-Zell-Lymphomen, HIV) Immunsuppression.
- Zunehmende Inzidenz (z. T. durch HIV): 4–6/100 000 Einwohner/Jahr, Männer häufiger betroffen als Frauen, Altersgipfel im 7. Lebensjahrzehnt.

Klinik

- Lymphknotenvergrößerungen.
- Evtl. B-Symptomatik: S. 536.
- Hauterscheinungen (z. B. Pruritus, Ekzeme) besonders bei einigen niedrigmalignen NHL (z. B. Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom).

Diagnostik – Differentialdiagnose – Einteilung

- Bei V. a. malignes Lymphom sorgfältige Palpation aller Lymphknotenregionen.
- Differentialdiagnose von Lymphknotenvergrößerungen: S. 141.
- Blutuntersuchung, nur unspezifische Zeichen: evtl. BSG-Erhöhung, bei Knochenmarkbeteiligung Anämie, Leuko- und Thrombozytopenie.
- **Lymphknoten-Histologie:** einzige Methode zur Diagnosesicherung.
- **Einteilung** der Non-Hodgkin-Lymphome: die neue *REAL-Klassifikation* lehnt sich an die *Kiel-Klassifikation* an, welche im deutschsprachigen Raum häufig noch bevorzugt wird (Tab. 198).
- **Staging-Untersuchungen nach Diagnosestellung:**
 - Anamnese (B-Symptome), körperliche Untersuchung
 - Blutstatus: mindestens BSG, Differentialblutbild, Gesamteiweiß, Serum-Elektrophorese (S. 218), Leberwerte, Kreatinin, LDH, aP, Immunelektrophorese, Immunglobuline quantitativ (Antikörpermangelsyndrom?), Hämolyseparameter (Haptoglobin, Retikulozyten, Coombs-Test)
 - Röntgen-Thorax in 2 Ebenen (Abb. 96), bei hochmalignem NHL Thorax-CT
 - Abdomensonographie, Abdomen-CT (außer bei CLL)
 - Knochenmarkzytologie und -histologie (S. 78)
 - Lumbalpunktion (bei hochmalignem NHL)
 - evtl. Skelettszintigramm (außer CLL), ggf. gezielte Knochenaufnahmen
 - zusätzlich bei Stadium III: Leberbiopsie (S. 80)
 - zusätzlich v. a. bei T-Zell-Lymphomen (oft extralymphatische Manifestationen):
 - gastroenterologische Untersuchung: Gastroskopie, Coloskopie, Entero-lyse nach Sellink
 - HNO-ärztliche Untersuchung.
- **Stadieneinteilung** (außer bei CLL) wie bei Morbus Hodgkin nach Ann-Arbor (S. 537).

Tabelle 198 Kiel- und REAL-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome

Kiel-Klassifikation	REAL-Klassifikation
B-Zell-Typ (ca. 80%)	
Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad	
<ul style="list-style-type: none"> - Lymphozytisch (CLL) - Lymphoplasmozytisches Immunozytom - Zentrozytisch - Zentrozytisch-zentroblastisch (follikulär oder diffus) - Monozytoid einschließlich Marginalzonen-Lymphom - Haarzellen-Leukämie - Plasmozytisch (Plasmozytom) 	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphozytisch (CLL) - Lymphoplasmozytisches Lymphom / Immunozytom (M. Waldenström) - Mantelzellen-Lymphom - Follikuläres Keimzentrum-Lymphom Grad I-II (diffus, kleinzellig) - MALT-Lymphom - Nodales Marginalzonen-Lymphom - Haarzellen-Leukämie - Plasmozytom, multiples Myelom
Lymphome von hohem Malignitätsgrad	
<ul style="list-style-type: none"> - Zentroblastisch - Immunoblastisch - Burkitt-Lymphom - Großzellig anaplastisch - Lymphoblastisch - Seltene Typen 	<ul style="list-style-type: none"> - Diffus, großzellig - Diffus, großzellig - Burkitt-Lymphom - Primäres mediastinales großzelliges Lymphom - Vorläufer-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie - Seltene Typen
T-Zell-Typ (ca. 20%)	
Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad	
<ul style="list-style-type: none"> - Lymphozytisch (CLL) - Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom - T-Zonen-Lymphom 	<ul style="list-style-type: none"> - Lymphozytisch (CLL) - Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom - Peripheres T-Zellen-Lymphom
Lymphome von hohem Malignitätsgrad	
<ul style="list-style-type: none"> - Pleomorph, mittel- und großzellig - Immunoblastisch - Angioimmunoblastisch - Lymphoblastisch - Seltene Typen 	<ul style="list-style-type: none"> - Unspezifiziertes peripheres T-Zell-Lymphom - Angioimmunoblastisches Lymphom - Vorläufer-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie - Seltene Typen
Anmerkung: AIDS-assoziierte Lymphome sind nicht zugeordnet	

31.10 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

Therapie

- Therapieplanung nach Rücksprache mit Hämatologen. Behandlung in Abhängigkeit von Malignitätsgrad und Histologie: Tab. 199.
- In klinischer Erprobung: Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation, Interferon, monoklonale Antikörper.

Tabelle 199 Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome

Stadium	Therapieverfahren
niedrigmaligne NHL	
I und II	Bestrahlung
III und IV	Chemotherapie (z. B. Knospé, COP) meist nur bei rascher Progression, Knochenmarkbeteiligung, B-Symptomen, Beschwerden bei großen Lymphomen oder Splenomegalie, ausgeprägter Paraproteinämie. Ansonsten zuwarten und regelmäßige Kontrollen.
hochmaligne NHL	
IA	Bestrahlung
IB-IV	Chemotherapie (z. B. CHOP) ggf. mit Bestrahlung

- Nachsorge (anfangs mindestens ¼jährlich): Anamnese (B-Symptome?), körperliche Untersuchung, Blutstatus (s. o.), Röntgen-Thorax, Abdomensonographie. Weitere Untersuchungen in Abhängigkeit von Befund und NHL-Typ.

Prognose

- Niedrigmaligne NHL: auch ohne Therapie meist nur langsame Progression.
- Hochmaligne NHL: rasche Progression, unter Therapie 30–40% Heilungen.

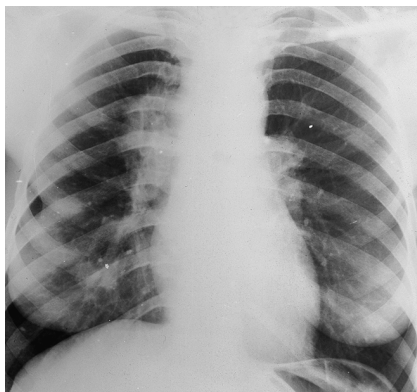


Abb. 96 Hiluslymphknoten-Vergrößerung bei malignem Lymphom

Definition

- Lymphozytisches Non-Hodgkin-Lymphom mit niedrigem Malignitätsgrad, das durch eine Akkumulation immuninkompetenter Lymphozyten in Blut, Knochenmark, Milz und Lymphknoten gekennzeichnet ist. In > 95% der Fälle klonale Proliferation von B-Lymphozyten = B-CLL (T-CLL: < 5% d. F.).

Ursachen – Epidemiologie

- Ursache unbekannt, evtl. genetische Faktoren (häufig Trisomie 12).
- Inzidenz: 2–3/100 000 Einwohner/Jahr, Auftreten bevorzugt im höheren Lebensalter (> 80 Jahre 30/100 000), Verhältnis Männer : Frauen = 2 : 1.

Klinik

- In den Frühstadien häufig keine Symptome, oft Zufallsbefund im Blutbild.
- Später langsam fortschreitende Leistungsminderung und Infektneigung.
- Lymphknotenvergrößerung, evtl. Splenomegalie.
- Hauterscheinungen: Pruritus, Ekzeme, Neigung zu Hautinfektionen.
- Gelegentlich bds. Parotis- und Tränenrüsenbefall (= *Mikulicz-Syndrom*).

Diagnostik

- **Differential-Blutbild** (Farbabb. 15): typisch: Leukozytose (> 15 000/μl) mit hohem Lymphozytenanteil (> 70%), häufig mit *Gumbrechtschen Kernschatten*. Erst im Spätstadium Anämie und Thrombozytopenie.
- **Knochenmarkpunktion** (S. 78) mit (Immun-)Zytologie und Histologie: Anteil reifer Lymphozyten > 30% (*Diagnosesicherung*).
- **Lymphknoten-Histologie**: bei weiter bestehender diagnostischer Unklarheit.
- **Ergänzende Untersuchungen** (Staging-Untersuchungen: S. 538)
 - Immunelektrophorese (monoklonale Gammopathie?, bei CLL häufig IgM)
 - quantitative Immunglobulin-Bestimmung (Antikörpermangelsyndrom?)
 - direkter Coombs-Test (autoimmunhämolytische Anämie in 10% der Fälle).
- **Stadieneinteilung**: Tab. 200 und 201.

Tabelle 200 Stadieneinteilung der CLL nach Rai

Stadium	Merkmale	mittl. Überlebenszeit
0	Lymphozytose > 15 000/μl, Knochenmarkinfiltration > 40%	> 12 Jahre
I	Lymphozytose und Lymphknotenvergrößerung	8 ½ Jahre
II	Lymphozytose mit Spleno- und/oder Hepatomegalie (mit oder ohne Lymphknotenvergrößerung)	6 Jahre
III	Lymphozytose und Anämie (Hb < 11 g/dl)	20 Monate
IV	Lymphozytose mit Thrombozytopenie (< 100 000/μl)	20 Monate

Stadium 0 = low risk („smoldering CLL“), Stadien I und II = intermediate risk, Stadien III und IV = high risk

31.11 Chronisch-lymphatische Leukämie (CLL)

Tabelle 201 Stadieneinteilung der CLL nach Binet

Stadium	Merkmale	mittl. Überlebenszeit
A	weniger als 3 betroffene Lymphknotenregionen	> 10 Jahre
B	mehr als 3 betroffene Lymphknotenregionen	5 Jahre
C	Hb < 10 g/dl und/oder Thrombozyten < 100 000/ μ l	2 Jahre

Differentialdiagnose

- Reaktive Lymphozytosen z. B. bei Virusinfekten: Klinik, Verlauf, immunzytologisch überwiegend polyklonale T-Zellmarker, Knochenmarkbefund.
- Lymphknotenvergrößerung anderer Genese: Lymphknotenhistologie.
- Chronisch-myeloische Leukämie: Differentialblutbild (*granulopoetische* Zellen).

Therapie – Prognose

- **Indikationen:** schwere Anämie (besonders bei Hämolyse) und Thrombozytopenie, symptomatische Lymphknotenschwellungen oder Splenomegalie.
- **Spezielle Therapie** (Rücksprache mit Hämatologen):
 - *Chemotherapie:* meist Knospeschema: Chlorambucil = Leukeran® + Prednison bis zur Rückbildung der Symptome
 - *Splenektomie:* bei Hyperspleniesyndrom, therapierefraktärer hämolytischer Anämie und Thrombopenie
 - *Strahlentherapie:* bei raumfordernden Lymphomen oder Splenomegalie.
- **Zusätzliche Maßnahmen:**
 - konsequente Antibiotikatherapie von Infekten
 - bei Antikörpermangelsyndrom und gehäuften Infekten Immunglobulinsubstitution (z. B. Sandoglobulin®).
- **Prognose** abhängig vom Stadium (Tab. 200 und 201), insgesamt von allen Leukämien am günstigsten.

Haarzellenleukämie (HCL)

- Seltenes, überwiegend bei älteren Männern auftretendes lymphozytisches Non-Hodgkin-Lymphom vom B-Zell-Typ mit niedrigem Malignitätsgrad. Charakteristisch sind lymphatische Zellen mit haarigen Zytoplasmaausläufern und Färbung mit *tartratresistenter saurer Phosphatase* sowie eine Vermehrung retikulärer Fasern im Knochenmark.
- Symptome: mäßige Panzytopenie (besonders Granulozytopenie und Thrombozytopenie) mit erhöhter Infekt- und Blutungsneigung, Splenomegalie. Bei Knochenmarkaspiration häufig „Punctio sicca“ (durch Faservermehrung).
- Therapie: Mittel der Wahl ist α -Interferon (90% Remissionen), bei Interferonversagern Deoxycoformycin. Bei Hyperspleniesyndrom Splenektomie.
- Prognose: langsamer Verlauf wie bei CLL.

Definition

- Plasmozytisches NHL mit niedrigem Malignitätsgrad, das durch eine *maligne* Proliferation *eines* Plasmazellklons mit Bildung eines *monoklonalen Paraproteintyps* (Immunglobuline- oder Leichtketten) gekennzeichnet ist.

Einteilung

- Entsprechend dem gebildeten Paraproteintyp unterscheidet man:
 - IgG-Plasmozytom (ca. 50%)
 - IgA-Plasmozytom (ca. 25%)
 - IgD-Plasmozytom (ca. 1%)
 - Leichtkettenplasmozytom = *Bence-Jones-Plasmozytom* (ca. 20%).
- Nach der Lokalisation unterscheidet man *medulläre* (> 95%) und *extramedulläre* (< 5%, am häufigsten im Oropharynxbereich), nach der Ausbreitung disseminierte (= *multiples Myelom*) und solitäre (selten) Plasmozytome.

Ursachen – Epidemiologie

- Ursache unbekannt; evtl. genetische Prädisposition, ionisierende Strahlen.
- Inzidenz: 3/100 000 Einwohner/Jahr, ältere Menschen häufiger betroffen.

Klinik

- Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, Nachtschweiß, Gewichtsverlust.
- Knochenschmerzen, insbesondere im Bereich der Wirbelsäule.

Komplikationen

- Spontanfrakturen.
- Progrediente Niereninsuffizienz (*Myelomniere*) mit nephrotischem Syndrom (S. 398), erhöhte Gefahr des Nierenversagens nach Kontrastmittelgabe.
- Hyperkalzämische Krise (S. 429).
- Antikörpermangelsyndrom mit erhöhter Infektanfälligkeit.
- *Hyperviskositätssyndrom*: zunehmende Müdigkeit, psychotische Zustände.
- Zunehmende Knochenmarkinsuffizienz mit Panzytopenie (S. 548).
- Sekundäre Amyloidose (S. 461).
- Zweitneoplasie: z. B. akute Leukämie.

Diagnostik

- **Labor:**
 - BSG: exzessiv beschleunigt (beim Bence-Jones-Plasmozytom oft nur leicht erhöht)
 - Blutbild: Anämie in Abhängigkeit vom Stadium
 - Kalzium: Stadieneinteilung, Nachweis eines Hyperkalzämiesyndroms
 - Kreatinin: Nachweis einer Niereninsuffizienz (prognostische Bedeutung)
 - Proteindiagnostik, Nachweis der monoklonalen Gammopathie:
 - Serum-Elektrophorese (S. 218): schmalbasiger Peak = M-Gradient (beim Bence-Jones-Plasmozytom oft keine wesentliche Veränderung)
 - Immunelektrophorese: Klassifizierung des Plasmozytomtyps (s. o.)

31.12 Plasmozytom (Multiples Myelom)

- Immunglobuline quantitativ: Quantifizierung der Paraproteinämie für die Stadieneinteilung, in > 90% sekundäres Antikörpermangelsyndrom
- Urin auf Bence-Jones-Proteine: Leichtkettennachweis in ca. 50% aller IgG- und IgA-Plasmozytome, immer beim Bence-Jones-Plasmozytom
 - β_2 -Mikroglobulin (Serum u. Urin): Erhöhung korreliert mit Tumorzellmasse.
- **Knochenmarkpunktion** (S. 78) mit Zytologie und Histologie: Erhöhung des Plasmazellanteils > 10% und/oder Plasmazellinfiltration.
- **Röntgen:** Thorax, Thoraxskelett, Schädel, Wirbelsäule, Beckenübersicht, Schultern, Oberarme und Oberschenkel: Nachweis von Osteolysen (häufig im Skelettszintigramm nicht sichtbar) oder einer generalisierten Osteoporose.
- **Diagnosestellung anhand der Hauptkriterien:** Tab. 202.

Tabelle 202 Hauptkriterien für die Diagnose eines Plasmozytoms (mindestens 2 erforderlich)

- Mehr als 10% Plasmazellen im Knochenmarkausstrich und/oder medullär oder extramedullär histologisch gesicherte Plasmazellinfiltration
- Nachweis von monoklonalen Immunglobulinen im Plasma und/oder Urin
- Osteolytische Herde im Knochen oder generalisierte Osteoporose bei mehr als 30% Plasmazellen im Knochenmark

- **Stadieneinteilung** zur Therapieplanung und Prognoseeinschätzung: Tab. 203.

Tabelle 203 Stadieneinteilung des Plasmozytoms (nach Durie und Salmon)

Stadium I niedrige Tumorzellmasse ($< 0,6 \times 10^{12}/m^2$)	<i>alle folgenden 4 Kriterien erfüllt:</i> 1) Hb > 10 g/dl 2) Serum-Kalzium normal 3) röntgenologisch normaler Knochen oder 1 solitärer Herd 4) niedrige Paraproteinkonzentrationen: – IgG < 5 g/dl – IgA < 3 g/dl – Leichtketten im Urin < 4 g/24 h
Stadium II mittlere Tumorzellmasse ($0,6 - 1,2 \times 10^{12}/m^2$)	<i>weder zu Stadium I noch zu Stadium III passend</i>
Stadium III hohe Tumorzellmasse ($> 1,2 \times 10^{12}/m^2$)	<i>mindestens 1 Kriterium erfüllt:</i> 1) Hb < 8,5 g/dl 2) Serum Kalzium erhöht 3) mehr als 3 osteolytische Herde 4) hohe Paraproteinkonzentrationen: – IgG > 7 g/dl – IgA > 5 g/dl – Leichtketten im Urin > 12 g/24 h

„A“ bei Serum-Kreatinin < 2 mg/dl, „B“ bei Serum-Kreatinin > 2 mg/dl

Differentialdiagnose

- ▶ **Morbus Waldenström (Makroglobulinämie):** lymphoplasmozytisch/-zytoides NHL mit Bildung monoklonaler IgM-Globuline. Osteolysen selten, dafür häufiger hämorrhagische Diathese und Hyperviskositätssyndrom, evtl. auch Lymphknotenvergrößerungen und Hepatosplenomegalie.
- ▶ **Benigne monoklonale Gammopathie** (Verlaufskontrollen erforderlich, in 10–15% Übergang in ein Plasmozytom innerhalb von 5 Jahren):
 - konstant niedrige Paraproteinkonzentrationen (< 3 g/dl), keine wesentliche Bence-Jones-Proteinurie (< 0,5 g/24 h), kein sekundäres Antikörper-Mangelsyndrom
 - keine Osteolysen, keine extramedullären Herde
 - weniger als 10% Plasmazellen im Knochenmark
 - keine andere maligne hämatologische Erkrankung.
- ▶ **Sekundäre monoklonale Gammopathie**, z. B. bei anderen NHL (Lymphknotenvergrößerung?) oder Leukämien.
- ▶ **Osteolysen** bei knochenmetastasierenden Tumoren: z. B. Mamma-, Bronchial-, Prostata-, Schilddrüsen-, und Nierenzellkarzinom.

Therapie

- ▶ Stadium I: keine Therapie bei asymptomatischen Patienten.
- ▶ Stadium II oder III (Rücksprache mit Hämatologen):
 - Chemotherapie meist nach *Alexanian-Schema*: Melphalan (Alkeran® 2|5 mg/Tbl.) 0,25 mg/kgKG + Prednison (z. B. Decortin®) 2 mg/kgKG jeweils Tag 1–4 p. o. Wiederholung alle 6 Wochen unter ¼jährlicher Kontrolle des Therapieerfolgs (siehe Nachsorge)
 - evtl. zusätzlich α -Interferon.
- ▶ Komplikationen:
 - Osteolysen: bei Schmerzen und Frakturgefahr lokale Bestrahlung und Hilfsmittellversorgung (z. B. Stützkorsett), bei Frakturen chirurg. Therapie
 - fortgeschrittene Niereninsuffizienz: Hämodialyse
 - Hyperkalzämie: S. 429
 - Hyperviskositätssyndrom: Plasmapherese
 - Knochenmarkinsuffizienz, AK-Mangelsyndrom: ggf. Substitutionsbehandlung (z. B. Transfusionen, Immunglobuline).
- ▶ Nachsorge: Anamnese, körperliche Untersuchung, Immunglobuline quantitativ und Bence-Jones-Proteine im Urin, Blutbild, Kalzium, Kreatinin, Knochenmarkpunktion, Röntgenkontrolle osteolytischer Herde.

Prognose

- ▶ Mittlere Überlebenszeit abhängig vom Initialstadium:
 - Stadium I: 4 Jahre
 - Stadium II: 2 ½ Jahre
 - Stadium III: 1–2 Jahre.

31.13 Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Definition

- Gruppe von Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen mit Proliferations- und Differenzierungsstörungen der drei blutbildenden Zellsysteme und nachfolgender Anämie, Leuko- und/oder Thrombozytopenie bei meist normo- bis hyperzellulärem Knochenmark.

Einteilung

- Einteilung nach der FAB (= French-American-British-Group) unter Berücksichtigung des Blutbild- und Knochenmarkbefunds (vgl. Tab. 204):
 - refraktäre Anämie (RA)
 - refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)
 - refraktäre Anämie mit Exzeß von Blasten (RAEB)
 - refraktäre Anämie mit Exzeß von Blasten in Transformation (RAEB-T)
 - chronisch myelomonozytäre Anämie (CMML).

Ursachen – Epidemiologie

- Ursache meist unbekannt (= *primäres MDS*). Seltener ionisierende Strahlen, Zytostatika, organische Lösungsmittel (= *sekundäres MDS*).
- Inzidenz: ca. 3/100 000 Einwohner/Jahr, meist ältere Patienten betroffen.

Klinik

- Anfangs häufig Beschwerdefreiheit, Zufallsbefund im Blutbild.
- Anämiesymptome (S. 521), Infektanfälligkeit, seltener Blutungsneigung.

Komplikationen – Verlauf

- Schwere Infektionen oder Blutungen.
- In Abhängigkeit vom FAB-Typ späterer Übergang in eine akute myeloische Leukämie:
 - RA und RARS: < 10%
 - RAEB: 40–50%
 - RAEB-T: > 60%.

Diagnostik

- **Differentialblutbild:**
 - Anämie, erniedrigte Retikulozytenzahl
 - zusätzlich Leuko- oder Thrombozytopenie (= *Bizytopenie*) oder Leuko- und Thrombozytopenie (= *Panzytopenie*)
 - Auftreten von morphologisch atypischen Blutzellen
 - Auftreten von Blasten (Anzahl abhängig vom FAB-Typ: vgl. Tab. 204).
- **Knochenmarkzytologie** (Diagnosesicherung): häufig zellreich mit erhöhtem Blastenanteil in Abhängigkeit von der Unterform (vgl. Tab. 204).

Tabelle 204 FAB-Klassifikation myelodysplastischer Syndrome

Typ	Blutbild	Knochenmark	Prognose (MÜZ)
RA	Blasten < 1 %, Anämie, Retikulozytopenie	Blasten < 5 %, normo- oder hyperzellulär, Dyserythropoese	50 Monate
RARS	wie RA	> 15 % Ringsideroblasten	50 Monate
RAEB	Blasten < 5 %, mindestens Bizytopenie	5–20 % Blasten	11 Monate
RAEB-T	Blasten > 5 % oder Blasten mit Auer-Stäbchen	20–30 % Blasten oder Blasten mit Auer-Stäbchen	5 Monate
CMML	Monozytose > 1000/ μ l	zusätzlich Vermehrung monozytärer Vorstufen	11 Monate

Differentialdiagnose

- ▶ Anämie anderer Genese: S. 521ff.
- ▶ Panzytopenie anderer Genese:
 - Aplastische Anämie (S. 548): aplastisches Knochenmark
 - Akute Leukämien: Blutbild- und Knochenmarkbefund
 - bei CMML Monozytose anderer Genese: S. 217
 - Knochenmarkinfiltration durch maligne Lymphome oder Karzinommetastasen: Klinik, Knochenmarkbefund, Tumorsuche
 - Megaloblastäre Anämie: Knochenmarkbefund, Besserung unter Substitutionsbehandlung
 - Osteomyelofibrose: Knochenmarkhistologie
 - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: Säurehämolyse- oder Zuckerwasertest
 - Hyperspleniesyndrom: Splenomegalie (S. 558)
 - Systemischer Lupus erythematoses: antinukleäre Autoantikörper erhöht.

Therapie

- ▶ Supportive Behandlung (bei Symptomatik):
 - Bluttransfusion (meist erst bei Hb < 7–8 g/dl), Thrombozytentransfusion
 - frühzeitige Antibiotikatherapie bakterieller Infektionen
- ▶ Speziellere Therapiemaßnahmen (Rücksprache mit Hämatologen)
 - evtl. bei RA und RARS Gabe von Wachstumsfaktoren (z. B. GM-CSF)
 - evtl. Chemotherapie bei Patienten < 50 J. mit aggressivem Verlauf
 - evtl. Knochenmarktransplantation bei Patienten < 50 J.

31.14 Aplastische Anämie

Definition

- Durch Knochenmarkhypoplasie hervorgerufene Panzytopenie.

Ursachen

- Idiopathisch: unbekannte Ursache.
- Angeboren: sehr selten (z. B. *Fanconi-Anämie*, autosomal rezessiv).
- Sekundär:
 - Medikamente:
 - dosisunabhängig (autoimmunologisch): Chloramphenicol, Gold, NSAR
 - dosisabhängig (toxisch): Zytostatika
 - Chemikalien (z. B. Benzol), ionisierende Strahlen, Infekte (z. B. Hepatitis).

Klinik

- Anämiesymptome (S. 521).
- Anfälligkeit gegenüber bakteriellen und viralen Infekten, Mykosen.
- Blutungsneigung, Petechien.

Diagnostik

- **Anamnese:** Familienanamnese, Vorerkrankungen, Medikamente.
- **Blutbild:**
 - Panzytopenie: Anämie (meist normozytär/normochrom), Leuko- und Thrombozytopenie, evtl. initial Mono- oder Bizytopenie
 - Retikulozytenzahl vermindert.
- **Knochenmark:** in der Aspirationszytologie hypozelluläres Mark oder punctio sicca, histologisch hypozelluläres Mark.

Differentialdiagnose

- Myelodysplastische Syndrome (normo- oder hyperzelluläres Knochenmark) und deren Differentialdiagnosen (S. 547).

Therapie

- Soweit möglich kausal: z. B. Medikamente absetzen.
- Ggf. Substitution von Erythro- und Thrombozyten.
- Frühzeitige Antibiotika- bzw. Antimykotikatherapie.
- Spezielle Therapiemaßnahmen (in hämatologischen Zentren): z. B. Knochenmarktransplantation (S. 114), Immunsuppressiva, Wachstumsfaktoren.

Isolierte aplastische Anämie

- Isolierte Anämie mit Verminderung der erythropoetischen Vorstufen im Knochenmark. Angeboren (*Diamond-Blackfan-Syndrom*, sehr selten), idiopathisch oder sekundär als Komplikation der Ringelröteln (Parvovirus B19), bei anderen Infekten oder durch Medikamente auftretend.