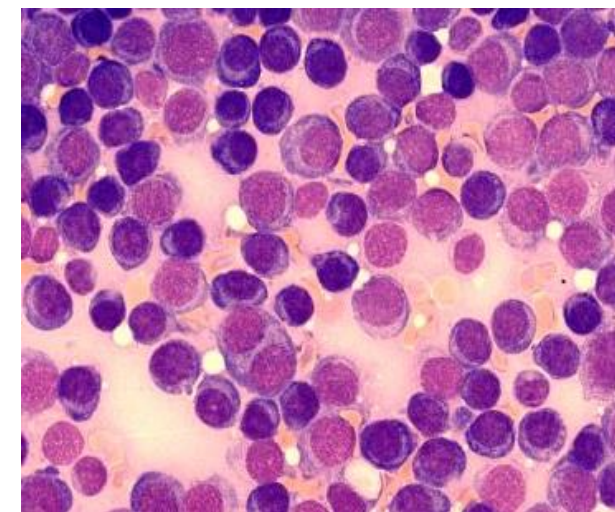


Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Unter Lymphome versteht man benigne oder maligne Lymphome, des B-lymphatischen - oder des T-lymphatischen Systems. In der Regel zeigt sich bei diesem Krankheitsbild eine Lymphozytose im peripheren Blut sowie Lymphknotenschwellungen. In der Klinik wird der Begriff Lymphome in der Regel mit malignen Tumoren in Verbindung gebracht, wo zwischen reifen B-Zell-Neoplasien und reifen T-Zell-Neoplasien unterscheiden wird.



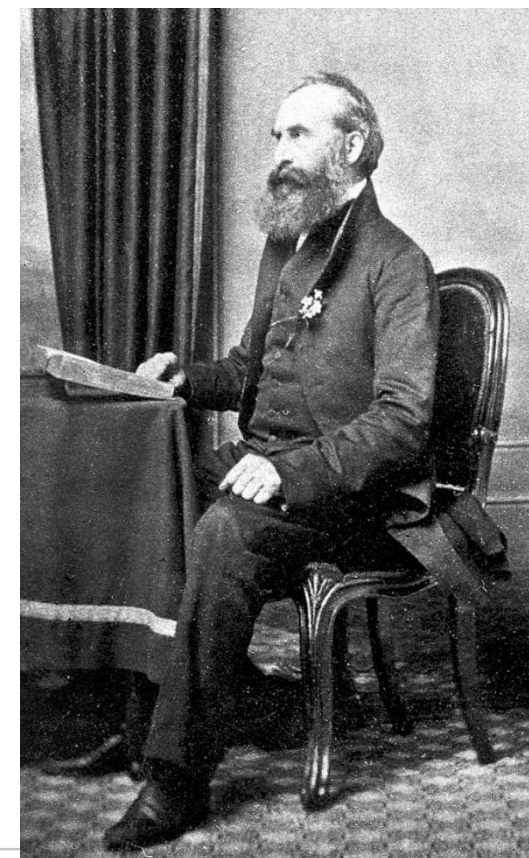
Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Das Hodgkin- und das Non-Hodgkin-Lymphom sind bösartige Erkrankungen des Lymphsystems.

Der englische Arzt Sir Thomas Hodgkin beschrieb diese Krankheit zum ersten Mal im Jahr 1832, was damals schon eine große Herausforderung war.

Mit der neuen WHO Klassifikation der Lymphome (WHO 2024) stehen wir, heute 2025, wieder vor einer Herausforderung.

Auf Basis der Histologie und des Immunphänotyps beschreibt die WHO-Klassifikation 47 verschiedene Entitäten bei der reifen B-Zellneoplasien.



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Die reifen B-Zell - Neoplasien in der Übersicht

Bei reifen B-Zellneoplasien handelt es sich um biologisch und klinisch hoch heterogene Erkrankungen des B-lymphatischen Systems.

Je nach Entität sind die klinischen Verläufe indolent bis aggressiv.



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

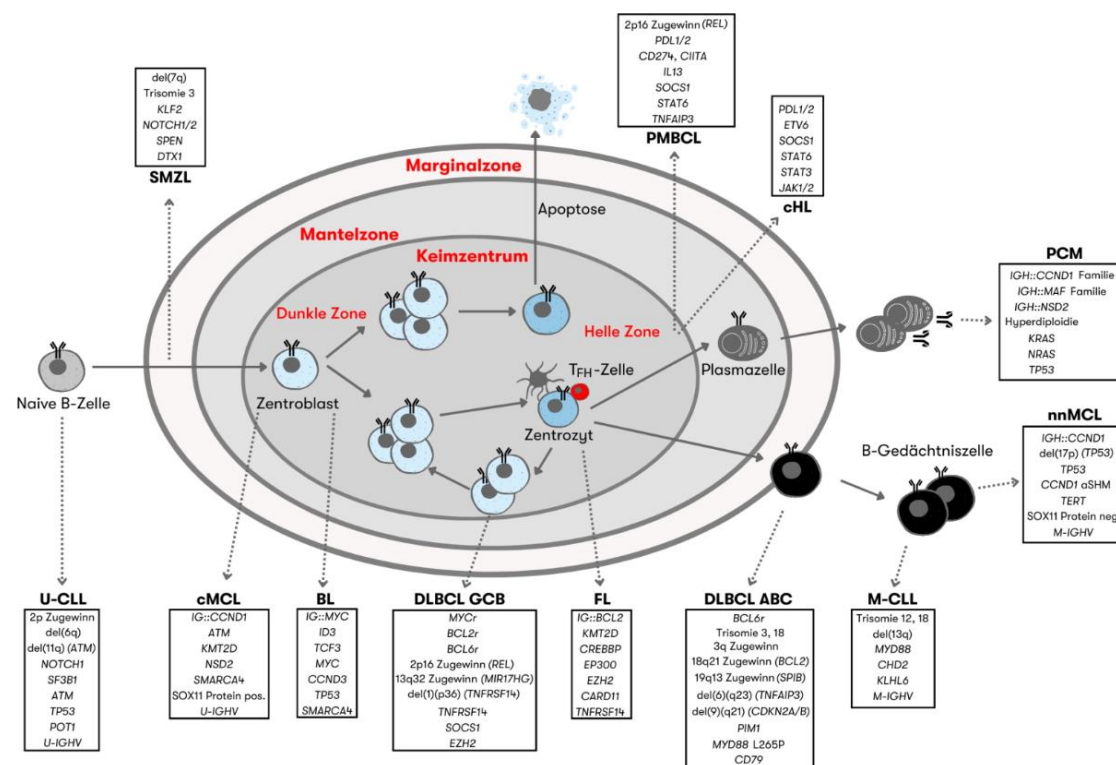


Abb. 1: Übersicht der Ursprungszellen und wichtigsten genetischen Aberrationen verschiedener reifer B-Zellneoplasien (modelliert nach López et al. 2024).

r=Rearrangement, U=unmutiert, M=mutiert, CLL=chronische lymphatische Leukämie, cMCL=konventionelles Mantelzell-Lymphom, BL=Burkitt Lymphom, DLBCL GCB= Diffus großzelliges B-Zelllymphom (Subtyp „germinal center B cells“), DLBCL ABC= Diffus großzelliges B-Zelllymphom (Subtyp „activated B cell“), FL=Follikuläres Lymphom, PCM=Plasmazellneoplasie, nnMCL=nicht nodales Mantelzell-Lymphom, cHL=klassisches Hodgkin-Lymphom, PMBCL=Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, SMZL=Splenisches Marginalzonenlymphom.

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Diagnostik

Zytomorphologie:

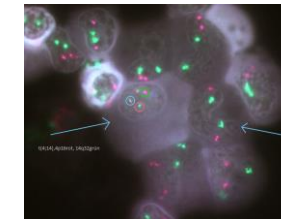
Beurteilung des Reife- und des Infiltrationsgrads im Knochenmark bzw. peripheren Blut.



Immunphänotypisierung:

Zuordnung zur B- oder T-Zellreihe. Viele Lymphomentitäten zeigen charakteristische Immunphänotypen (z.B. [FL](#) oder [MCL](#)), diese sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Chromosomenanalyse, FISH, Molekulargenetik: Nachweis charakteristischer genetischer Aberrationen



Immunhistochemie: Zentrale Rolle im Rahmen der Histopathologie, speziell auch der Lymphknoten.

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Charakteristische Immunphänotypen:

Follikuläre Lymphome weisen eine starke Oberflächenexpression von Immunglobulinen auf und exprimieren meist das Antigen CD10, wohingegen **CD5 nicht exprimiert** wird.

Mantelzelllymphome
exprimieren CD5 und sind meist negativ für CD23 im Unterschied zur B-CLL.

Haarzelleukämie
exprimiert CD103, CD11c und CD25.

SBLPN (ehemalige Variante der Haarzelleukämie)
werden ebenfalls CD103 und CD11c exprimiert, CD25 wird hingegen nicht exprimiert.

Andere Lymphome zeigen weniger spezifische Immunphänotypen, z.B. das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (**DLBCL**) oder das Marginalzonenlymphom.

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

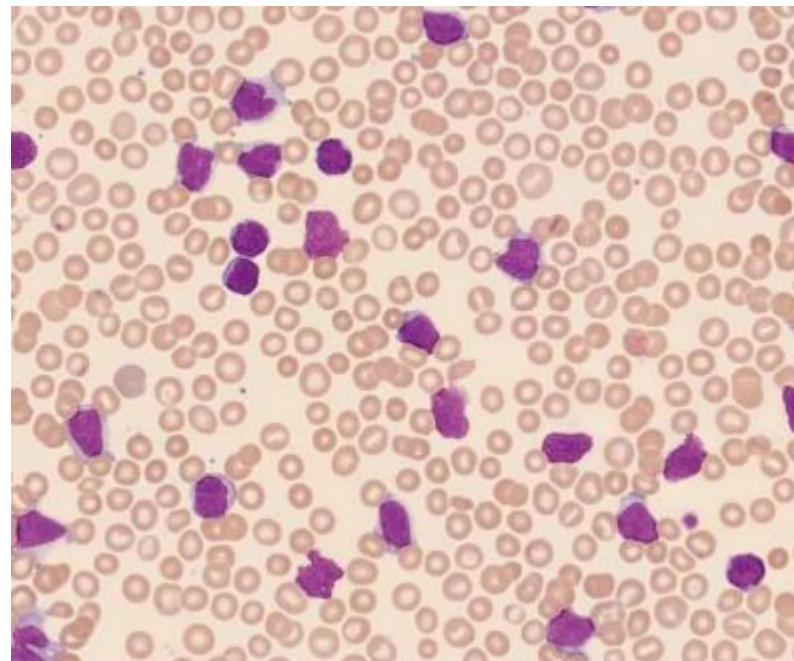
Tabelle 1: Charakteristische immunphänotypische Befunde bei ausgewählten B-Zell-Lymphomen

Antigen	CLL	MZL	SMZL	HZL	FL	MCL	DLBCL
CD19	+	+	+	+	+	+	+
CD20	(+)	+	+	+	+	+	+
CD22	(+)	+	+	+	+	+	+
CD23	+	-	-/+	-/+	+/-	-/+	+/-
CD25	-	-	-/+	+	-	-	
FMC7	-	+	+	+	+	+	+/-
CD79b	-	+	+	+	+	+	+
CD5	+	-	-	-/+	-	+	-
slg	(+)	(+)	(+)/+	(+)	+	+	+/-
CD10	-	-	-/+	-/+	+/-	-/+	-/+
CD11c	-	+/-	-/+	+	-	-	

CLL: chronische lymphatische Leukämie, MZL: Marginalzonenlymphom, SMZL: splenisches Marginalzonenlymphom, HZL: Haarzelleukämie, FL: follikuläres Lymphom, MCL: Mantelzelllymphom, DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom.

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

CLL (Chronische Lymphatische Leukämie)

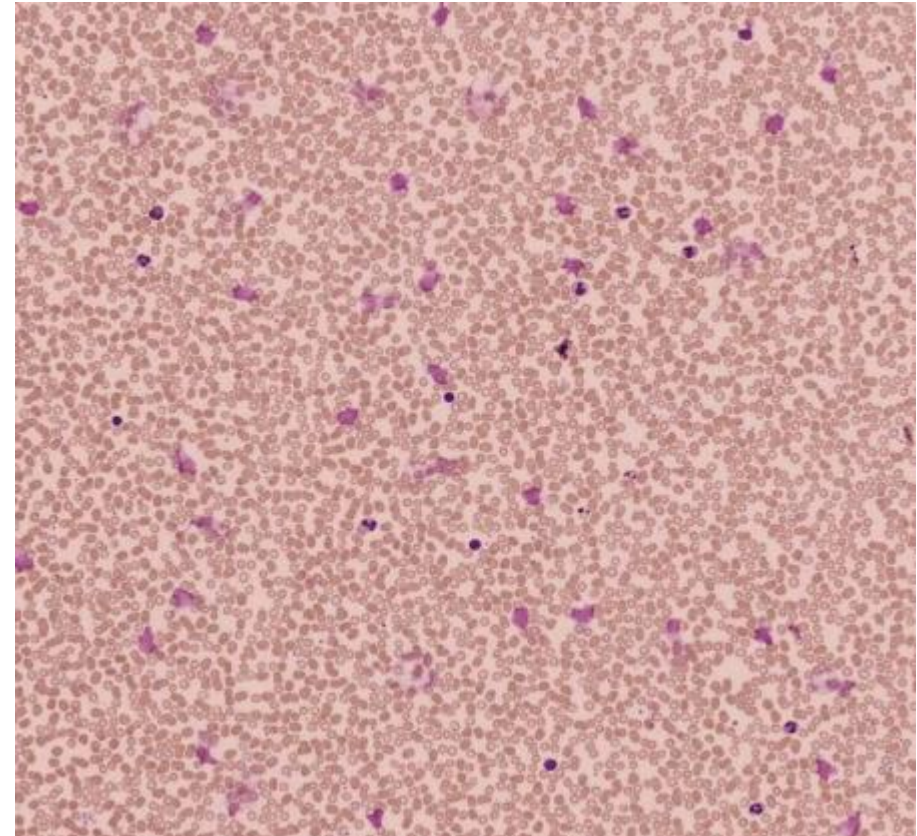




Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

CLL (Chronische Lymphatische Leukämie)

- reife B-Zellneoplasien
- gemeinsam mit der **monoklonale B-Zellneoplasie (MBL)** macht die CLL die Gruppe der ‚prä-neoplastischen und neoplastischen kleinzelligen lymphatischen Proliferationserkrankungen‘ aus (WHO 2022).
- indolentes lymphozytisches Lymphom



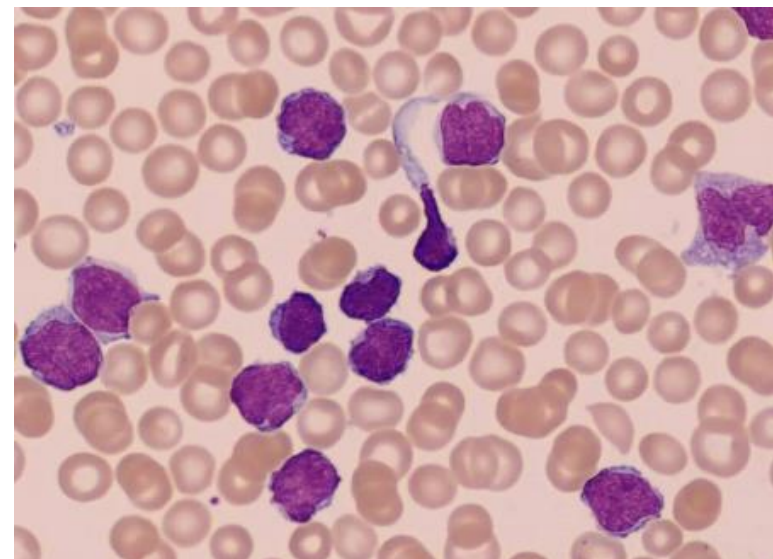
Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

CLL (chronische lymphatische Leukämie)

Zytologie

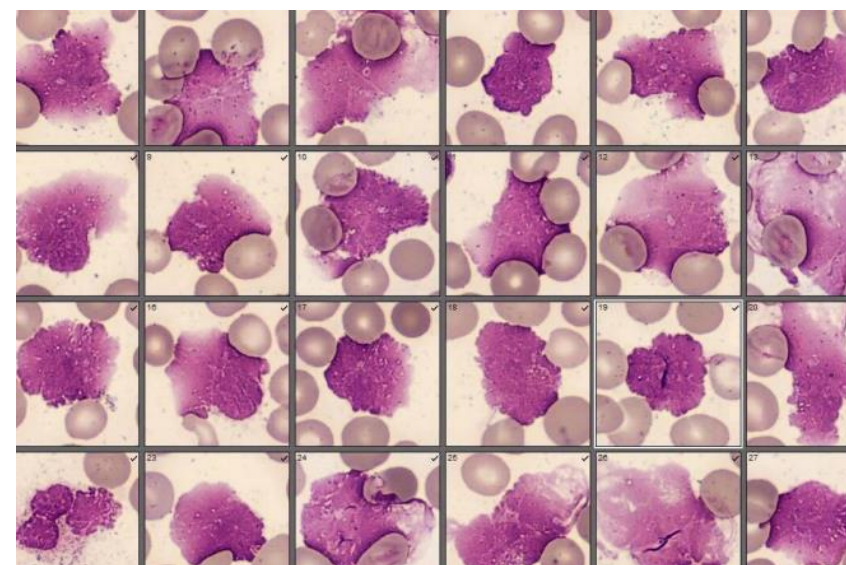
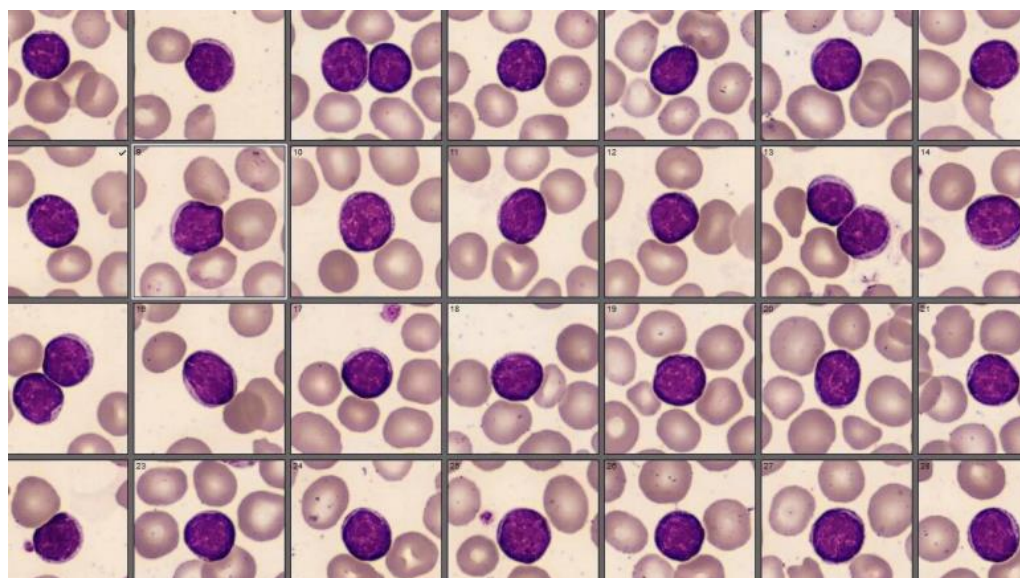
- Vermehrung reifer lymphatischer Zellen
- Lymphozyten $>5.000/\mu\text{l}$
- Gumprecht'sche Kernschatten, lädierte Zelle (Ausstrichartefakt)
- Monomorphes Zellbild
- Lymphozyten mit rundem, dichten Kernchromatin
- Knochenmark: $>30\%$ kleinzellige Lymphozyten
- Blut und/oder Knochenmark $>15\%$ Prolymphozyten, die durch ein unreiferes Aussehen mit einem größeren Kern und einem deutlich sichtbaren Nukleolus charakterisiert sind
- Seltene Transformation einer B-CLL (Richter-Transformation). Es zeigen sich dann blastäre Zellen.





Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

CLL (Chronische Lymphatische Leukämie)



Ausstrich pB am DC-1 Fa. CellaVision

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

CLL (Chronische Lymphatische Leukämie)

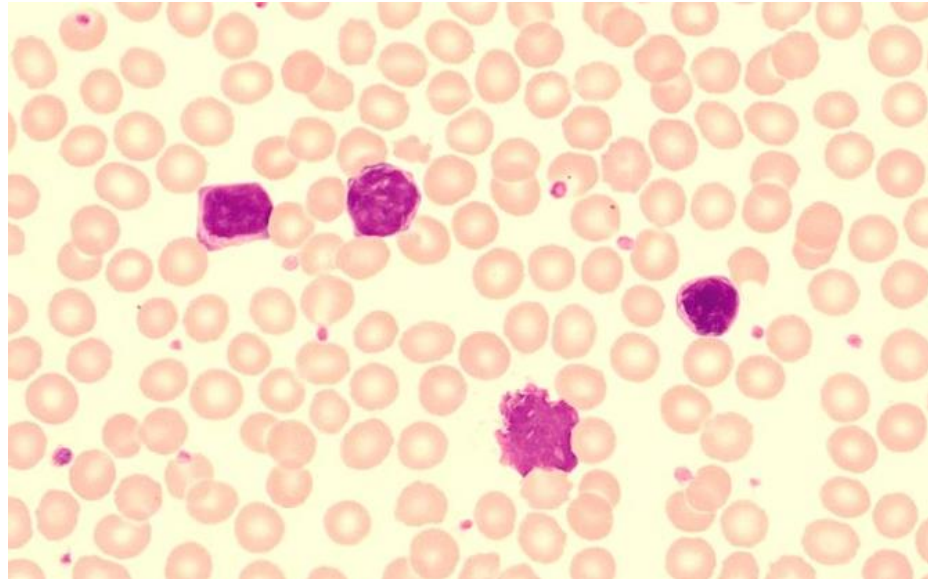
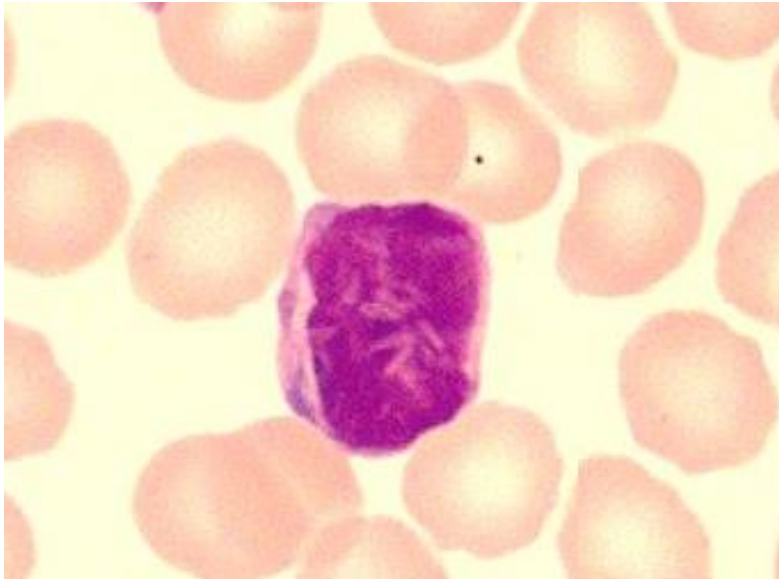
Immunphänotypisierung:

Phänotyp der CLL:

- Expression von: CD19, cyCD79a, CD5 (aberrante Expression), CD23
- Schwache Expression von: CD20, Oberflächenimmunglobuline mit einer klonalen Leichtkettenrestriktion
- Schwache bis fehlende Expression von: FMC7, CD79b



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!



Lymphozyten und Gumprecht'sche Kernschatten mit Immunglobulineinschlüsse

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Abgrenzung zur MBL und Differentialdiagnostik bei prolymphozytischer Progression

MBL:

Von der CLL wird die monoklonale B-Zelllymphozytose vom CLL-Typ (MBL) abgegrenzt:

Hier findet sich eine monoklonale B-Zell-Population $< 5 \times 10^9/L$ im peripheren Blut; der Immunphänotyp entspricht dem einer CLL.

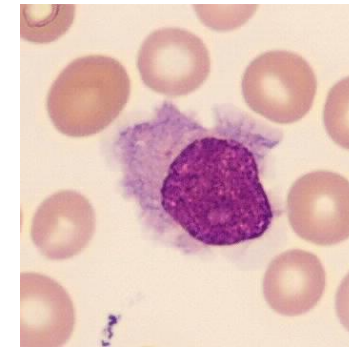
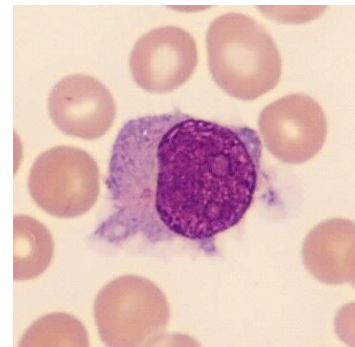
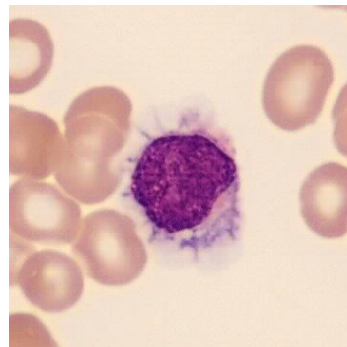
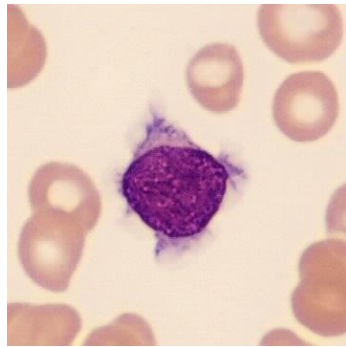
Prolymphozytische Progression:

Bei einer prolymphozytischen Progression einer CLL, bei der $>15\%$ Prolymphozyten im Blut und/oder Knochenmark nachweisbar sind (s.o.), ist eine Abgrenzung zu den B-Zellneoplasien des *IGH::CCND1*-positiven Mantelzelllymphoms (MCL) und des CD5-negativen splenischen B-Zelllymphoms (SMZL) mit prominenten Nukleoli wesentlich (WHO 2022).



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Haarzelleukämie (HZL)

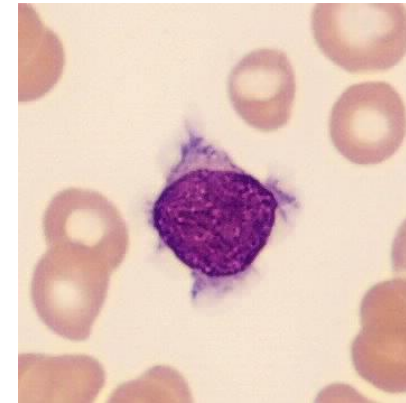


Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Haarzelleukämie (HZL)

- reife B-Zellneoplasie
- molekulargenetisch relevant ist die **BRAF-Mutation V600E**, die praktisch bei allen Patienten mit klassischer Haarzelleukämie nachweisbar und zur **Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen** hilfreich ist (WHO 2022).
- Der neoplastische Lymphozyt weist namensgebenden auffällige und feine haarige Fortsätze auf, die sich in Umfangsrichtung befinden und kleine Vakuolen aufweisen können (WHO 2022).
- In der Regel zeigen im peripheren Blutausstrich keine Monozyten.
- Die Untersuchung des Knochenmarksaspirates und insbesondere des Knochenmarksbiopsates ist wesentlich, um das Ausmaß der Knochenmarkinfiltration zu bestimmen.
- „Trockenen Punktion“ („punctio sicca“), bedingt durch die Retikulinfibrose, die mit der Erkrankung einhergeht (WHO 2022).



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

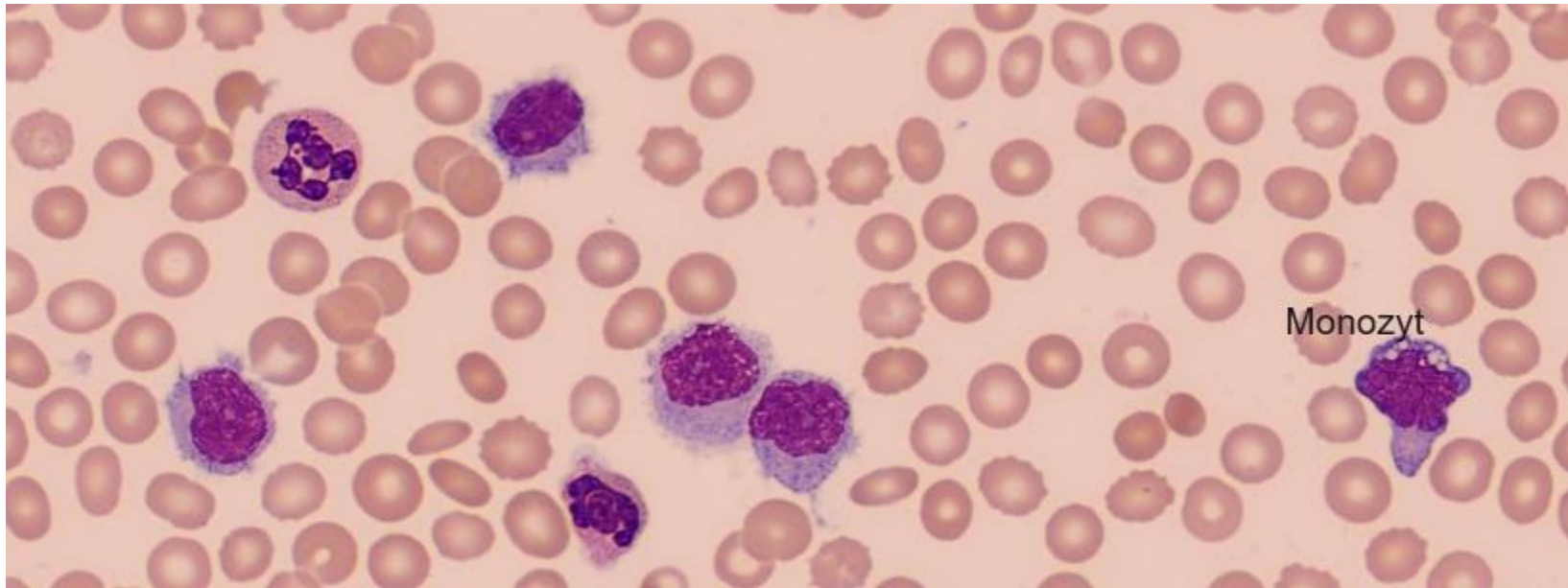
Haarzelleukämie (HZL)

Immunphänotypisierung

- Expression von CD103, CD11c und CD25
- Dieses sehr spezifische Expressionsmuster kann sehr gut und mit hoher Sensitivität zur Messung der minimalen/messbaren Resterkrankung (MRD) verwendet werden.

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Haarzelleukämie Variante (HZL-v)
Splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nukleoli (SBLPN) WHO 2022



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Haarzelleukämie Variante (HZL-v)

Splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nukleoli (SBLPN) WHO 2022

- Eigene Entität.
- Ausgeprägten Unterschiede zur HZL (nicht verwandte Biologie zur HZL).
- Die variante Form der Haarzelleukämie wird weiterhin als Alternative zum SBLPN akzeptiert (WHO 2022).

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Haarzellleukämie Variante (HZL-v)

Splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nukleoli (SBLPN) WHO 2022

Klassifikation

- das splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nukleoli (SBLPN) gehört laut WHO-Klassifikation 2022 zu den reifen B-Zellneoplasien
- WHO-Klassifikation von 2017 wurde das SBLPN unter dem Namen „Haarzellleukämie Variante (HZL-v)“ geführt (Swerdlow et al. 2017), der als alternativer Name auch in der neuen Klassifikation noch akzeptiert wird.
- seltene Erkrankung
- einige zytomorphologische und immunphänotypische Eigenschaften mit der Haarzellleukämie
- **SBLPN** ist eine aggressivere Erkrankung **ohne BRAF-Mutation V600E**.

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Haarzelleukämie Variante (HZL-v)

Splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nukleoli (SBLPN) WHO 2022

Zytomorphologie

- der Anteil der atypischen lymphatischen Zellen im peripheren Blut zwischen 20% und 95%
- es können im Gegensatz zur HZL vereinzelt Monozyten zur Darstellung kommen
- mittelgroß bis große Zellen mit reichlich basophilem oder blassem Zytoplasma mit feinen oder wenig definierten Fortsätzen
- Typischerweise liegt ein großer, prominenter einzelner Nukleolus vor
- umlaufenden haarförmig Zytoplasmaausziehungen
- Knochenmark weist eine normale oder erhöhte Zellularität auf, mit einem variablen, oft leichten Grad an lymphatischer Infiltration und leichter Fibrose
- In späteren Krankheitsstadien kann ein diffuses Muster auftreten. Als diagnostisches Merkmal gelten mittelgroße atypische lymphoide Zellen mit relativ viel Zytoplasma, rundem Zellkern und einem auffälligen Nukleolus (WHO 2022)

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Haarzelleukämie Variante (HZL-v)

Splenische/s B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nukleoli (SBLPN) WHO 2022

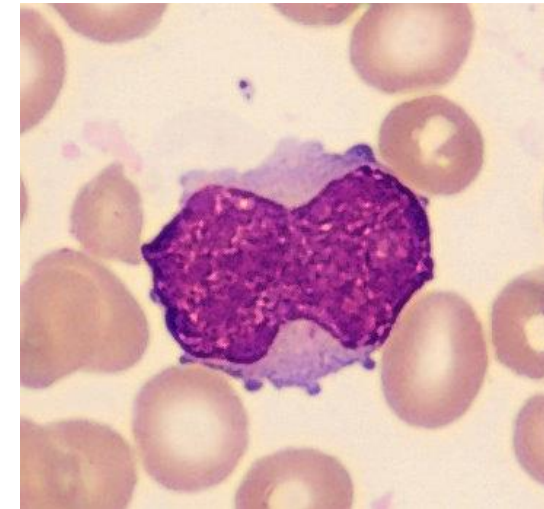
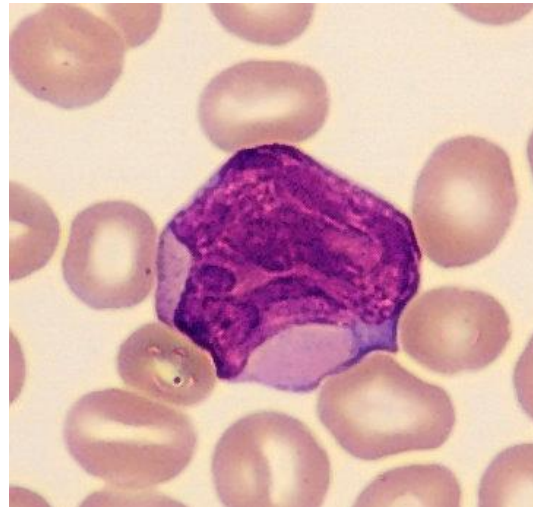
Immunphänotypsierung

Die neoplastischen Zellen exprimieren monotypisches Oberflächen-Immunglobulin (häufiger IgG, entweder allein oder mit einem anderen Isotyp), Pan-B-Zell-Antigene (CD19, CD20 und CD22, DBA-44), CD11c, CD103 und FMC7.

Im Gegensatz zur klassischen Haarzelleukämie werden CD25, Annexin A1, TRAP und CD123 nicht exprimiert.

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Mantelzell-Lymphom (MCL)



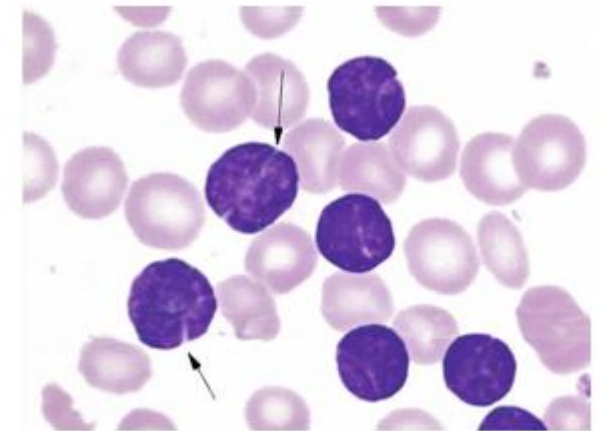
Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Mantelzell-Lymphom (MCL)

- reife B-Zell Neoplasie mit indolenten bis aggressiven Verläufen
- Charakteristisch ist die chromosomale Translokation **t(11;14)(q13;q32)** (*IGH::CCND1*) mit einer Überexpression von Cyclin D1, die in über 95% der Fälle vorliegt.

Gemäß der WHO wird das Mantelzell-Lymphom (MCL) entsprechend klinisch-pathologischer Eigenschaften und zugrundeliegender pathogener Signalwege in folgende Subtypen unterteilt:

- In situ Mantelzell-Neoplasie (ISMCL)
- Mantelzell-Lymphom (MCL)
- Leukämisches nicht-nodales Mantelzell-Lymphom (nnMCL)



Cleaved Zells (in 25% der MCL Fälle)

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Mantelzell-Lymphom (MCL)

Diagnostik

Die Beurteilung des Blut- und Knochenmarkausstrichs gibt eine erste wegweisende Aussage, ob eine Lymphomausschwemmung besteht oder möglich ist. Zudem sind Zytomorphologie und Histologie für die Beurteilung des Reifegrads der Mantelzell-Lymphome nützlich.

Gemäß der WHO-Klassifikation von 2022 gibt es klinisch **aggressive, morphologische Varianten** des MCL, zu denen die blastäre und die pleomorphe Variante gehören. Für beide Varianten sind hohe Proliferationsraten charakteristisch.

Die Lymphom-Zellen der **pleomorphen Variante** sind größer als die eines klassischen MCL und die Form des Nukleus sowie die Chromatin-Struktur ähneln denen eines diffus großzelligen B-Zelllymphoms (DLBCL). Zudem ist das Zytoplasma meist blass und die Nukleus-Konturen sind irregulär.

Die **blastäre Variante** ähnelt Lymphoblasten und zeigt rundliche Nuklei, eine hohe Mitose-Rate, einen engen Zytoplasma-Rand und zerstreutes Chromatin (Dreyling et al. 2018, WHO 2022).

Darüber hinaus zeigen sich in der Zytomorphologie als weitere Varianten noch das **kleinzellige MCL** („small-cell“) und das Marginalzonen-ähnliche MCL (WHO 2022).

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

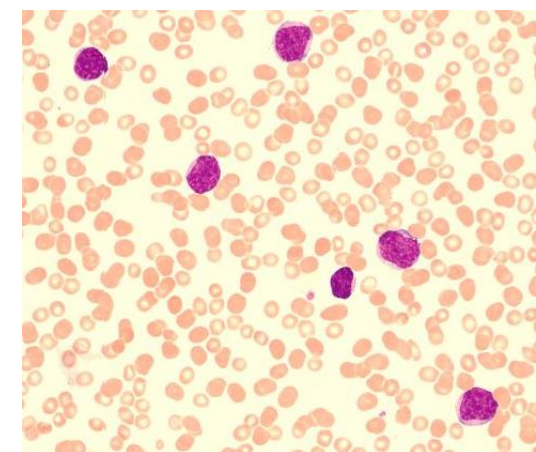
Eine diagnostische Herausforderung!

Mantelzell-Lymphom (MCL)

Zytomorphologie

Die Morphologie des Mantelzell-Lymphoms ist **heterogen**, wobei typischerweise mittelgroße Lymphozyten mit unregelmäßigen Kernen oder gekerbten Formen auftreten.

Aggressivere Varianten wie die blastoide und pleomorphe Form zeigen große, blastäre oder an Diffus-Großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) erinnernde Zellen, während die indolente Variante kleinzellige Lymphozyten mit einem engen Zytoplasma aufweist.



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Mantelzell-Lymphom (MCL)

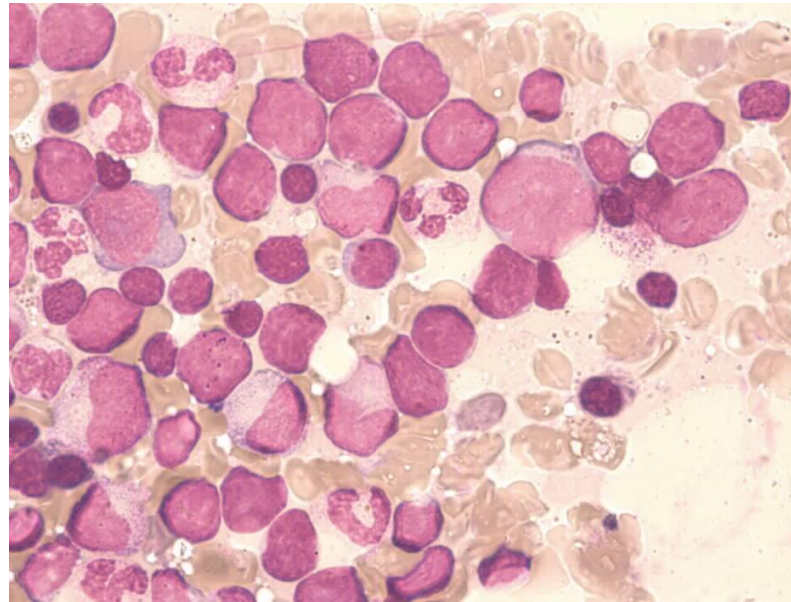
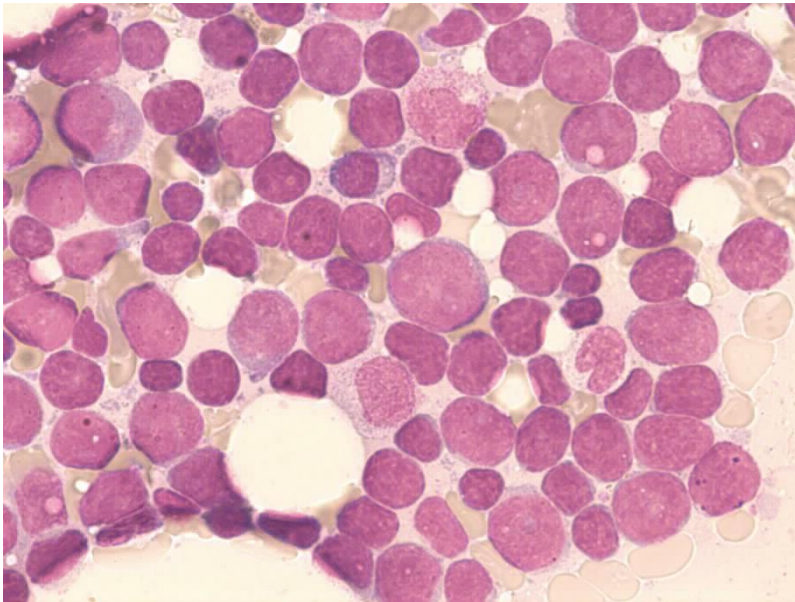
Immunphäotypisierung

Mantelzell-Lymphome exprimieren CD5 und sind meist negativ für CD23 im Unterschied zur B-CLL.

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

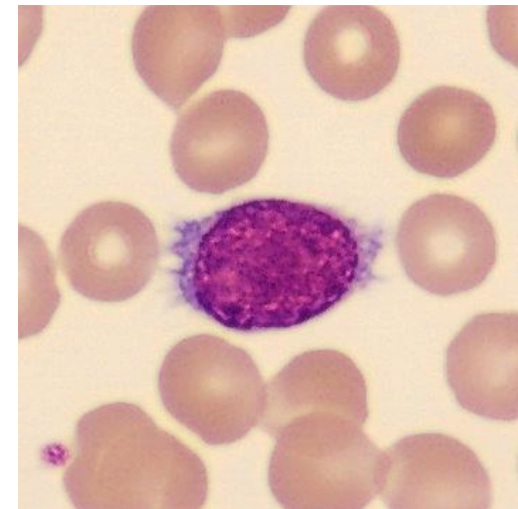
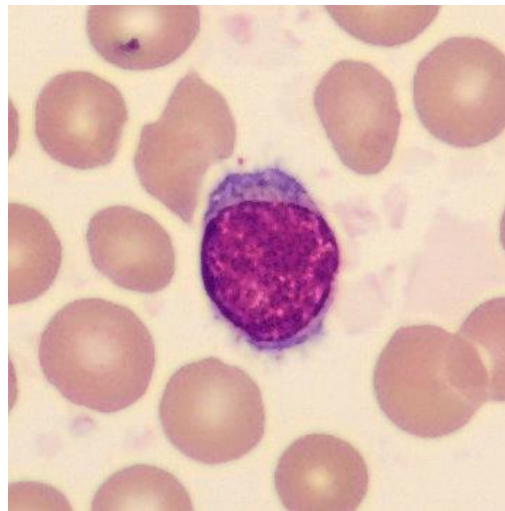
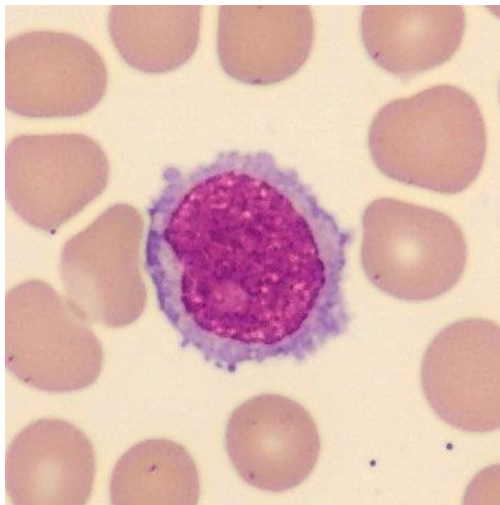
Mantelzell-Lymphom (MCL)

Lymphom Ausschwemmung: Mantelzell-Lymphom im Knochenmark. Leukämische Ausschwemmung.



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Splenisches Marginalzonenlymphom (SMZL)

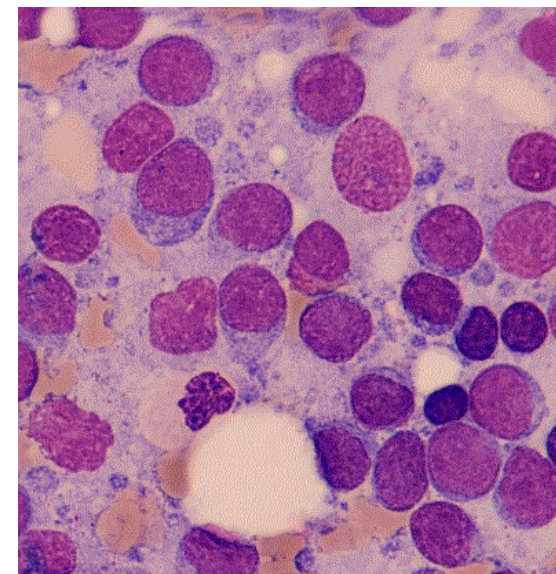


Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Splenisches Marginalzonenlymphom (SMZL)

- gehört zur Gruppe der splenischen B-Zell-Lymphome
- seltene reife B-Zellneoplasie mit indolentem klinischem Verlauf
- manifestiert sich in der Milz unter häufiger Beteiligung von Knochenmark und peripherem Blut
- Die Milz zeigt normalerweise einen Befall sowohl der weißen als auch der roten Pulpa, wobei die weiße Pulpa typischerweise erweitert ist (WHO 2022).
- Die WHO unterscheidet innerhalb der splenischen B-Zell-Lymphome und Leukämien folgende Entitäten (WHO 2022):
 - Haarzelleukämie (HZL)
 - Splenisches Marginalzonenlymphom (SMZL)
 - Splenisches diffus kleinzelliges B-Zell-Lymphom der roten Pulpa (SDRPL)
 - Splenisches B-Zell-Lymphom/Leukämie mit prominenten Nucleoli (SBLPN)

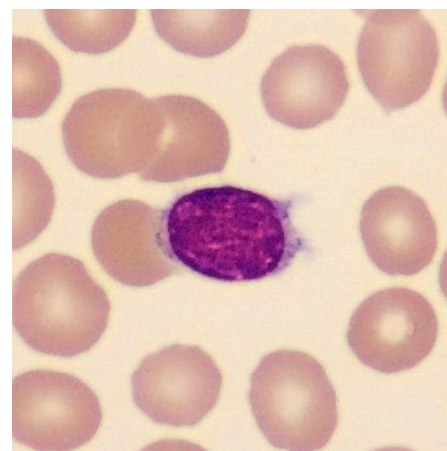


Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Splenisches Marginalzonenlymphom (SMZL)

Zytomorphologie

- Knochenmarkausstrich: eine erste wegweisende Aussage, ob eine Lymphomausschwemmung oder eine Lymphominfiltration vorliegt.
- Beurteilung des Reifegrads
- Peripherer Blutausstrich: lymphatische Zellen mit kurzen, polar angeordneten Villi, plasmazytoide lymphatische Zellen und unauffällige Lymphozyten nachgewiesen werden





Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Splenisches Marginalzonenlymphom (SMZL)

Immunphänotypisierung

Die neoplastischen Zellen exprimieren die B-Zell-Antigene CD19, CD20, CD22, CD79a/b, PAX5, CD27 und CD38 (dim). Häufig liegt eine Expression von membranständigem Immunglobulin (meist IgM, seltener IgD) und FMC7 vor. BCL6, Annexin A1, CD103, Cyclin D1, SOX11 und LEF1 werden hingegen typischerweise nicht exprimiert (WHO 2022).

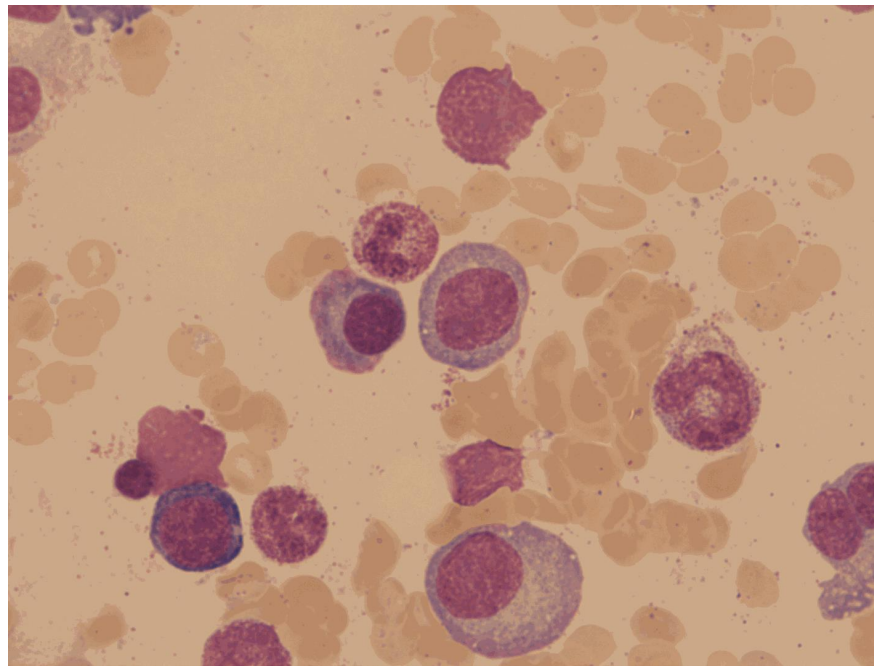
In der Regel werden auch CD5 und CD10 nicht exprimiert. In seltenen Fällen kann es jedoch zu einer Expression von CD5 kommen, die nicht mit einer veränderten Prognose assoziiert ist (Baseggio et al. 2010). Da CD5 ein wichtiger Marker zur Abgrenzung eines splenischen Marginalzonenlymphoms gegenüber anderen lymphatischen Entitäten wie der chronischen lymphatischen Leukämie oder dem Mantelzell-Lymphom ist, muss diese auch anhand morphologischer und genetischer Parameter erfolgen. Frühere Studien zeigten zudem, dass die Antigene CD11c, CD23, CD25, CD43 und Cyclin D1 variabel exprimiert werden können.

Im Gegensatz zum Mantelzell-Lymphom wird Cyclin D1 beim splenischen Marginalzonenlymphom nur schwach exprimiert und kann zur Differenzierung dienen (Arcaini et al. 2016, Piris et al. 2017).

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!



Multiples Myelom



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Multiples Myelom

Gehört zu der Gruppe der Plasmazellneoplasien (WHO 2022)

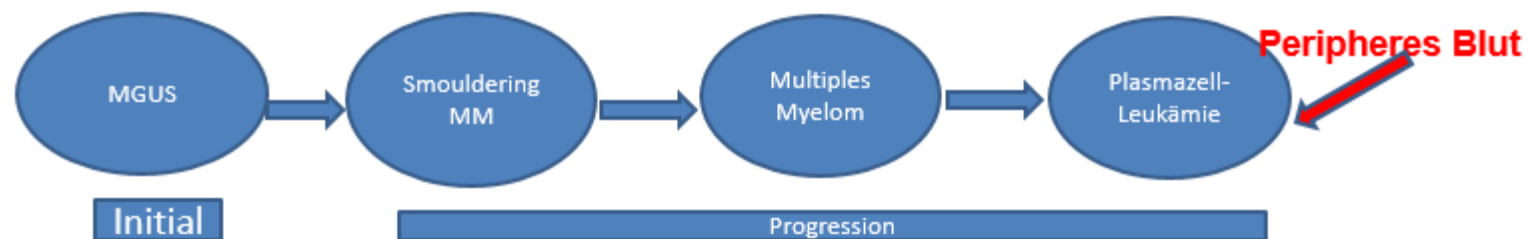
Wichtig zur Differenzierung des multiplen Myeloms, der monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) und des schwelenden multiplen Myeloms (SMM)

Die zytomorphologische Untersuchung von Knochenmarkaspiraten oder -biopsien wird standardmäßig zur Beurteilung von Anzahl und Atypien der Plasmazellen (PZ) durchgeführt.

In Kombination mit der Immunphänotypisierung oder Pathologie dient dies in erster Linie zur Abgrenzung des multiplen Myeloms (>10% klonale PZ) von der MGUS (<10% klonale PZ).

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Multiples Myelom



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Multiples Myelom

Basisdiagnostik

- Monoklonale Gammopathie ist meist ein Zufallsbefund, der primär durch eine stark beschleunigte BSG und ein erhöhtes Gesamteiweiß im Serum auffallen kann. Auch das Serumcalcium ist meist erhöht. In der Serumeiweißelektrophorese erkennt man eine Erhöhung der Gammafraktion (sogenannter "M-Gradient") im Sinne einer Paraproteinämie.
- Bei der Diagnostik eines Myeloms muss man bedenken, dass der M-Gradient beim Bence-Jones-Myelom und beim asekretorischen Myelom fehlen kann. Weiterhin ist der M-Gradient beim IgA-Myelom oft in den Beta-Bereich verschoben. Zur genauen Typisierung des monoklonalen Immunglobulins ist eine Immunfixationselektrophorese des Serums notwendig. Hierbei ist der Immunglobulin-Isotyp feststellbar:
- häufig monoklonales IgG, IgA oder IgM seltener IgD oder IgE möglich sind auch nur die freien Leichtketten κ oder λ
- sowie nur die Schwereketten von IgA, IgD, IgE, IgG oder IgM.
- Außerdem können freie Leichtketten und Immunglobuline quantitativ im Serum gemessen werden.
- Des Weiteren ist eine Abklärung der Nierenbeteiligung Bestandteil der Basisdiagnostik. Dazu wird ein Urinstatus erhoben und qualitativ auf Eiweiß im Urin getestet, um eine Bence-Jones-Proteinurie auszuschließen.
- Gegebenenfalls ist eine Immunfixationselektrophorese des Urins zur Differenzierung der Proteine notwendig.
- Die weitere Labordiagnostik umfasst:
 - Differenzialblutbild
 - Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure
 - Transaminasen (AST, ALT), alkalische Phosphatase, aPTT
 - CRP, LDH, β_2 -Mikroglobulin

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Multiples Myelom

Immunphänotypisierung

CD45, CD19, CD56 und CD138 sind relevante Oberflächenmarker beim multiplen Myelom

Maligne Plasmazellen zeigen im Vergleich zu gesunden, polyklonalen Plasmazellen oftmals eine verminderte oder fehlende Expression des Pan-Leukozytenantigens CD45 sowie des B-Zellmarkers CD19.

Darüber hinaus fällt in vielen Fällen eine aberrante Expression des Antigens CD56 auf, welches normalerweise auf Plasmazellen nicht relevant exprimiert wird.

In einigen Fällen kommt es zu einem Verlust der Expression von CD27 und/oder CD81.

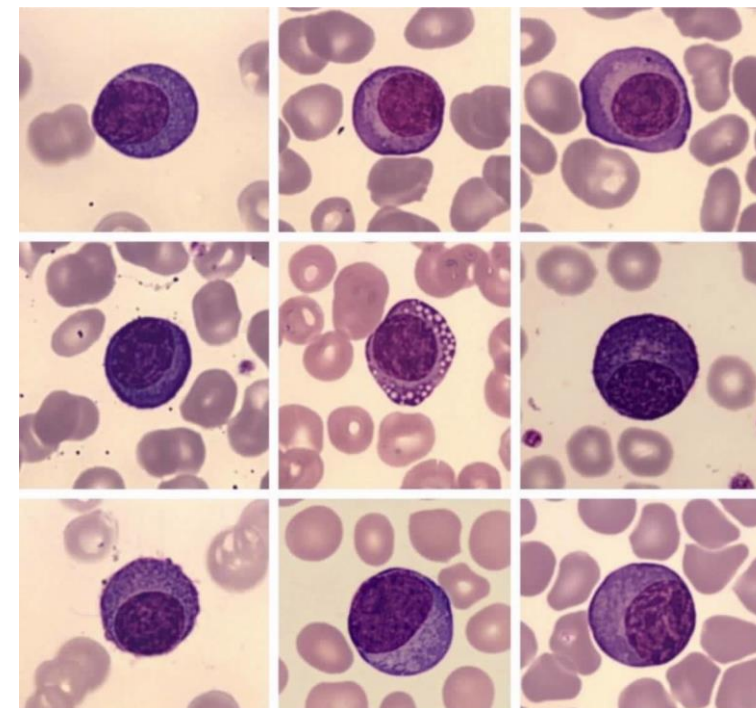
In etwa einem Drittel der Fälle kann eine aberrante Expression von CD20, CD28, CD33 und CD117 festgestellt werden (WHO 2022).

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Multiples Myelom

Zytomorphologie

Plasmazellen haben eine rundliche bis ovale Form und weisen einen Durchmesser von etwa 10 bis 18µm auf. Sie haben ein leicht basophiles Zytoplasma. Der Kern der Plasmazelle zeigt eine typische Radspeicherstruktur und ist meist exzentrisch gelegen. Die Erythrozyten zeigen in der Regel eine Geldrollenbildung (Paraproteine)



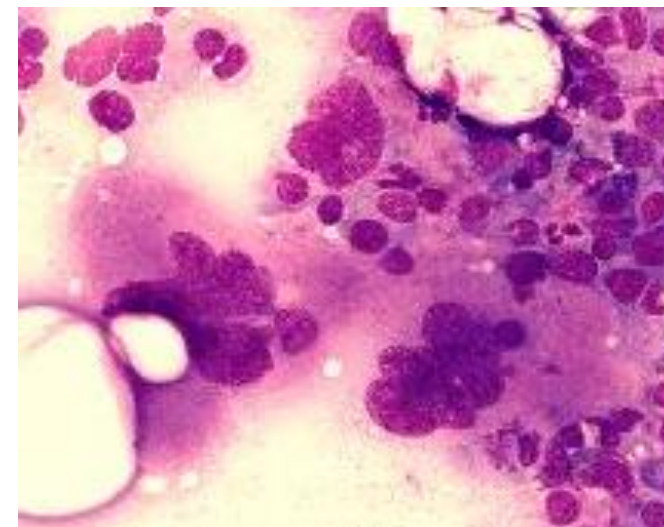
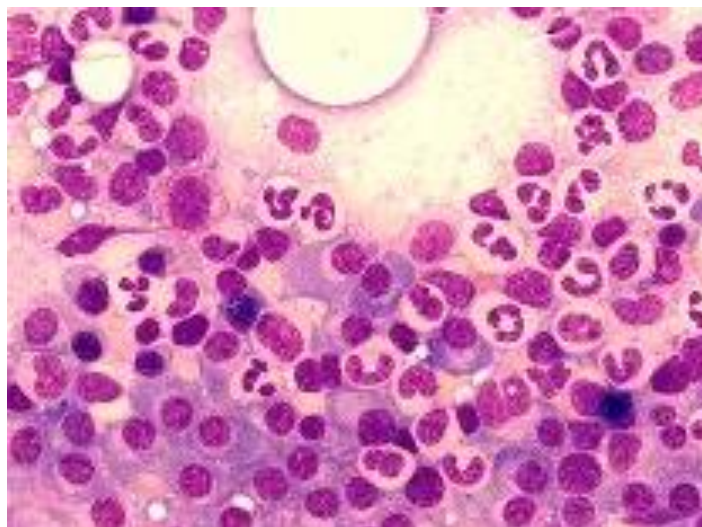
Plasmazellen einer Plasmazellleukämie (peripheres Blut DC1 Bild)



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

POEMS Syndrom

P = Polyneuropathie
O = Organomegalie
E = Endokrinopathie
M = Monoklonales Protein
S = Skin changes

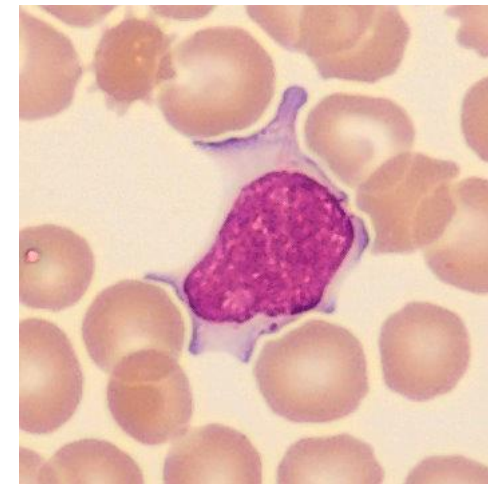
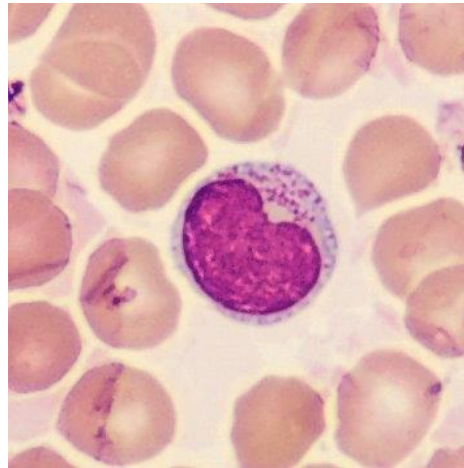
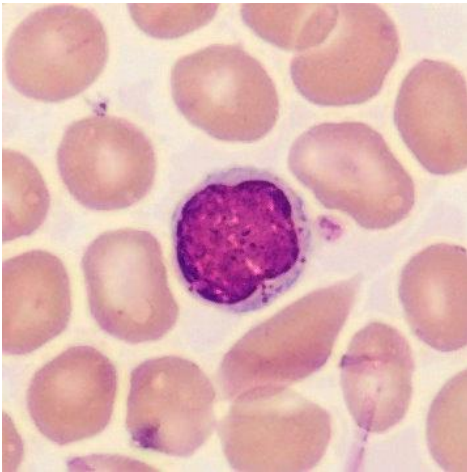


Typisch ist die Morphologie mit Plasmazellen (66% der Patienten weisen eine Lambda Leichtkettenrestriktion auf). Häufig vermehrt eingestreut Lymphozyten mit Steigerung und zum Teil in Gruppen liegendem Megakaryozyten. Die Patienten haben meist eine im Vordergrund stehen Polyneuropathie.



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Follikuläres Lymphom



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Follikuläres Lymphom

Klassifikation

- Das Follikuläre Lymphom zählt laut WHO-Klassifikation 2022 zu den reifen B-Zellneoplasien und macht 10-20% aller Lymphome aus.
- Es entsteht aus den B-Zellen des Keimzentrums des Lymphfollikels (Zentrozyten & Zentroblasten).

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Follikuläres Lymphom WHO Klassifikation 2022

Variante Formen des Follikulären Lymphoms		
Klassisches FL (cFL)		<i>IGH::BCL2/t(14;18)</i> positiv
Follikuläres großes B-Zell-Lymphom (FLBL)		Ähnelt größtenteils FL Grad 3B
FL mit ungewöhnlichen Merkmalen (uFL)	FL mit blastoiden/großen Zentrozyten	Variante immunphänotypische und genotypische Charakteristika, schlechtere Prognose, Unterscheidung von LBCL- <i>IRF4</i> wichtig
	FL mit diffusem Wachstumsmuster	Assoziiert mit CD23-Expression, keine <i>BCL2</i> -Translokation, häufig <i>STAT6</i> -Mutationen zusammen mit 1p36-Deletion oder <i>TNFRS14</i> -Mutation
<i>In situ</i> Follikuläre B-Zell-Neoplasie (ISFN)		Infiltration einzelner Keimzentren mit <i>IGH::BCL2 t(14;18)</i> -positiven Zellen; geringes Progressionspotential
Duodenales FL		<i>IGH::BCL2/t(14;18)</i> positiv, meist auf Darmmukosa beschränkt, geringes Progressionsrisiko
Pädiatrisches FL		Keine <i>BCL2</i> -Translokation
Diffuse Variante des Follikulären Lymphoms (dFL)		Keine <i>IGH::BCL2/t(14;18)</i> -Translokation, ähnliches Expressionsprofil wie typisches FL

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Ann-Arbor-Klassifikation

– 1 Definition

- Die Ann-Arbor-Klassifikation dient der Stadieneinteilung von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen. Das Tumorstadium bei Diagnosestellung stellt den wichtigsten prognostischen Faktor der Erkrankung dar, denn die Zahl der befallenen Lymphknotenregionen beeinflusst sowohl die Remissionsdauer als auch das Gesamtüberleben.

– 2 Hintergrund

- Die Klassifikation wurde im Jahr 1971 erarbeitet. Sie dient nur dem Staging und enthält keine Informationen zum Grading des Lymphoms.

– 3 Stadieneinteilung

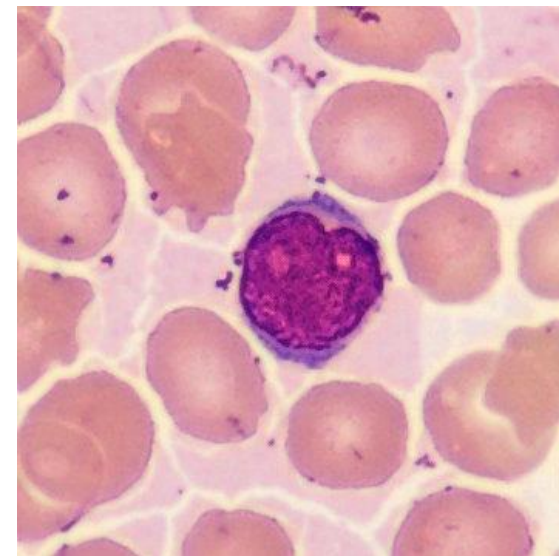
- Stadium I: Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I) oder Vorliegen eines einzigen extranodalen Herdes (I_E)
- Stadium II: Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II) oder Vorliegen eines lokalisierten Befalls eines einzelnen extralymphatischen Organs (II_E) mit dem Befall von einer oder mehreren Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells
- Stadium III: Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells ggf. mit zusätzlichem Befall eines extralymphatischen Organs (III_E), gleichzeitigem Befall der Milz (III_S) oder beidem (III_{E+S})
- Stadium IV: Disseminierter Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen mit oder ohne Befall von Lymphknoten
- Die einzelnen Stadien können durch Zusätze ergänzt werden, u.a.:
 - A - ohne B-Symptomatik
 - B - mit B-Symptomatik
 - E - mit Extranodalbefall
 - S - mit Milzbefall
 - X - Bulky-Disease: Tumor >10 cm Durchmesser oder Mediastinum >1/3 des Thorax Durchmesser

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Follikuläres Lymphom WHO Klassifikation 2022

Zytomorphologie

- Morphologische Kriterien, Lymphozyten zeigen vereinzelt einen gekerbten Kern
- Die Diagnose FL verlangt eine histologische Untersuchung.
 - Wachstumsmuster innerhalb des Lymphknotens.



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

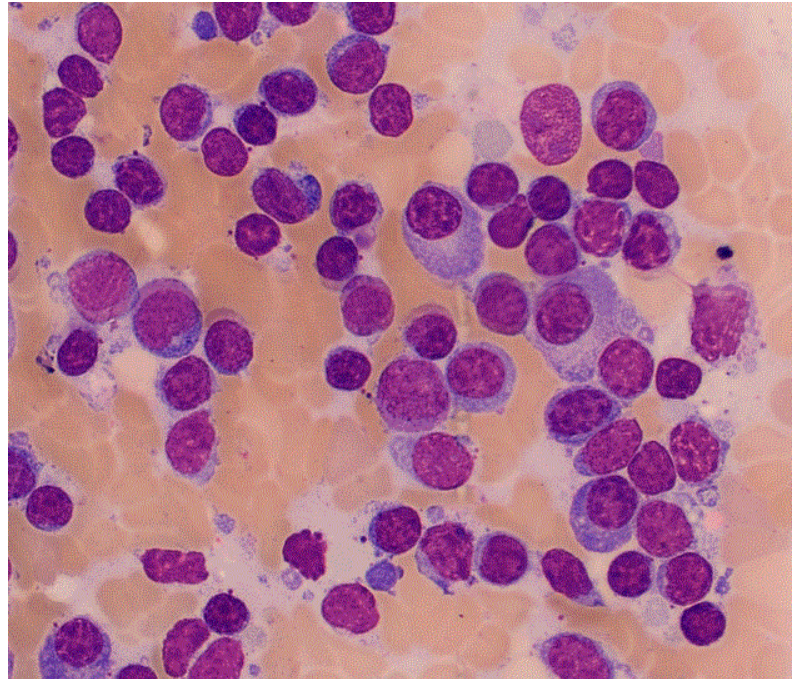
Follikuläres Lymphom WHO Klassifikation 2022

Immunphäotypisierung

Follikuläre Lymphome weisen eine starke Oberflächenexpression von Immunglobulinen auf und exprimieren meist CD10, BCL2 und BCL6, wohingegen CD5 und CD43 nicht exprimiert werden.

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) – Morbus Waldenström (WHO 2022)



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) - Morbus Waldenström (WHO 2022)

- Ist eine seltene chronische lymphoproliferative Erkrankung, die meist indolent verläuft.
- Kiel Klassifikation: Immunozytom, lymphoplasmazytischer Typ

Unterscheidung von 2 Subtypen:

- Morbus Waldenström / IgM-LPL die weit häufigere ist.
- Nicht-Morbus Waldenström-LPL machen nur etwa 5% der LPL aus.
 - Zu ihnen gehören Fälle mit IgG- oder IgA-monoklonalen Proteinen, nicht-sekretorische LPL und IgM-LPL ohne Knochenmarkbeteiligung (WHO 2022).

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) - Morbus Waldenström (WHO 2022)

Immunphänotypisierung

Die neoplastischen Zellen exprimieren pan-B-Zellmarker (CD19, CD20, CD79, CD22), wobei CD22 in der Regel nur schwach exprimiert wird. Die Lymphomzellen sind meist positiv für die Marker CD25, CD27, FMC7, CD52, CD38 und exprimieren IgM.

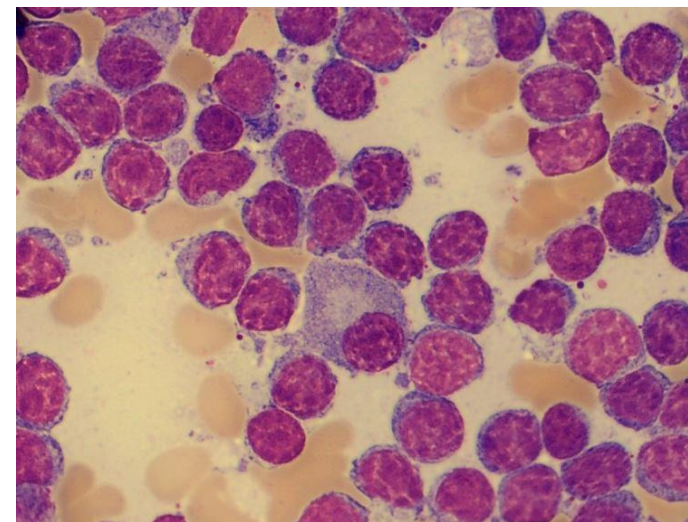
Typischerweise sind die entarteten Zellen negativ für CD5, CD10, CD103 und CD23. BCL2 wird in der überwiegenden Mehrheit der Fälle exprimiert (98%) und stellt ein potentielles therapeutisches Ziel dar (Paiva et al. 2014, Swerdlow et al. 2017, Dimopoulos & Kastritis 2019, WHO 2022).

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Lymphoplasmozytisches Lymphom (LPL) - Morbus Waldenström (WHO 2022)

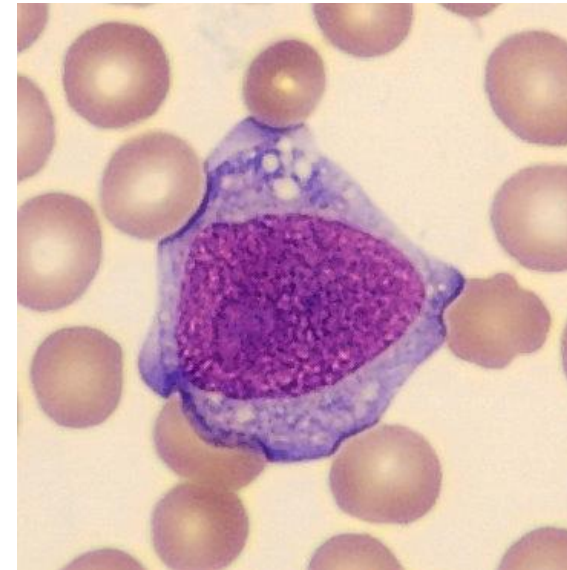
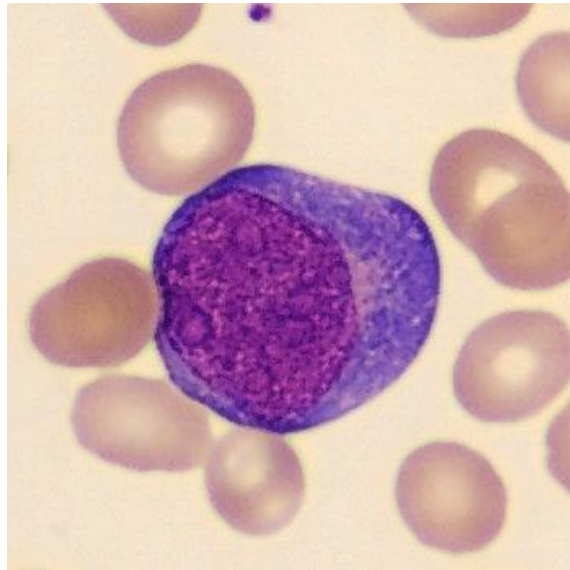
Zytomorphologie

- Typische Lymphoplasmazytische Zellen, deren Kerne lymphozytisch erscheinen, während das Zytoplasma mehr den Plasmazellen ähnelt.
- Dutcher Bodies im Kern
- Vereinzelt Kryoglobulinämie (-> IgM) (Rosettenform der Erythrozyten)
- Bei Hyperviskosität zeigen die Erythrozyten eine Geldrollenbildung



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

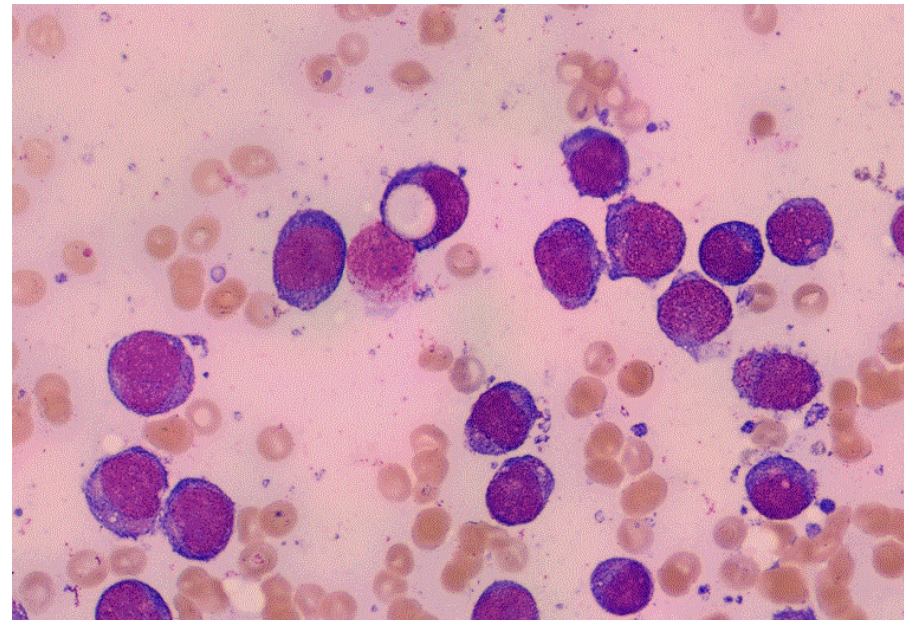
Diffus großzelliges B-Zelllymphom (DLBCL)



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Diffus großzelliges B-Zelllymphom (DLBCL)

- das häufigste Lymphom bei Erwachsenen
- aggressiv verlaufendes Lymphom



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Diffus großzelliges B-Zelllymphom (DLBCL)

Klassifikation

- Neben dem DLBCL, NOS umfasst die WHO-Klassifikation weitere eigenständige DLBCL-Entitäten
- Definierende Kriterien für diese sind die Lokalisation sowie Assoziation zu einer chronischen Inflammation oder zu bestimmten Viren (EBV, KSHV/HHV8)
- Bei DLBCL, NOS können *MYC*-, *BCL2*- oder *BCL6*-Translokationen auftreten, welche eine wesentliche Rolle für die Differentialdiagnostik spielen. Sind gleichzeitig ein *MYC*- und ein *BCL2*-Rearrangement nachweisbar, so ist ein diffus großzelliges B-Zelllymphom/hochmalignes-B-Zelllymphom mit *MYC*- und *BCL2*-Rearrangements (DLBCL/HGBL-MYC/BCL2) zu diagnostizieren
- Bei gleichzeitigem Vorliegen eines *MYC*- sowie eines *BCL6*-Rearrangements ist die Zytomorphologie für die Klassifikation als DLBCL, NOS oder HGBL (Hochmaligne B-Zelllymphome) NOS entscheidend (WHO 2022)
- HGBL (Hochmaligne B-Zelllymphome) mit 11q Aberration (früher Burkitt-like)

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Diffus großzelliges B-Zelllymphom (DLBCL)

Zytomorphologie

DLBCL, NOS unterteilt werden in zentroblastische, immunoblastische, anaplastische und seltene Varianten. Mit etwa 80% der Fälle ist der zentroblastische Subtyp am häufigsten (WHO 2022).

HGBL-11q:

- Weisen mittelgroße bis große lymphoide Zelle auf sowie ein kaum basophiles Zytoplasma, normalerweise ohne Vakuolen

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Diffus großzelliges B-Zelllymphom (DLBCL)

Immunphänotypisierung

Die neoplastischen Zellen exprimieren CD45 und pan-B-Zellmarker (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, PAX5+), unter Umständen fehlen aber auch einer oder mehrere dieser Marker.

Die Mehrzahl der DLBCL, NOS-Fälle zeigt Expression von membranständigem und zytoplasmatischen Immunglobulin (meist IgM, seltener IgG und IgA).

Das Antigen CD10 wird bei 30-50% der Fälle exprimiert.

Der Marker CD138 ist typischerweise negativ, CD30 ist nur bei 10-20% positiv.

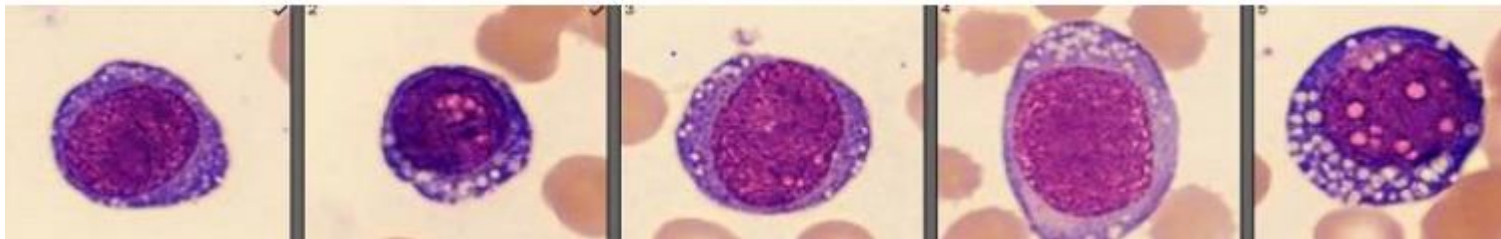
Bei EBV+ DLBCL ist dieser Marker meist positiv.

Nur 5-10% der DLBCL, NOS sind positiv für CD5, es besteht dabei eine starke Assoziation zur *de novo* DLBCL (WHO 2022).

HGBL-11q: Zusätzlich Expression von CD 16, CD56 oder CD8 und fehlender Expression von CD38

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

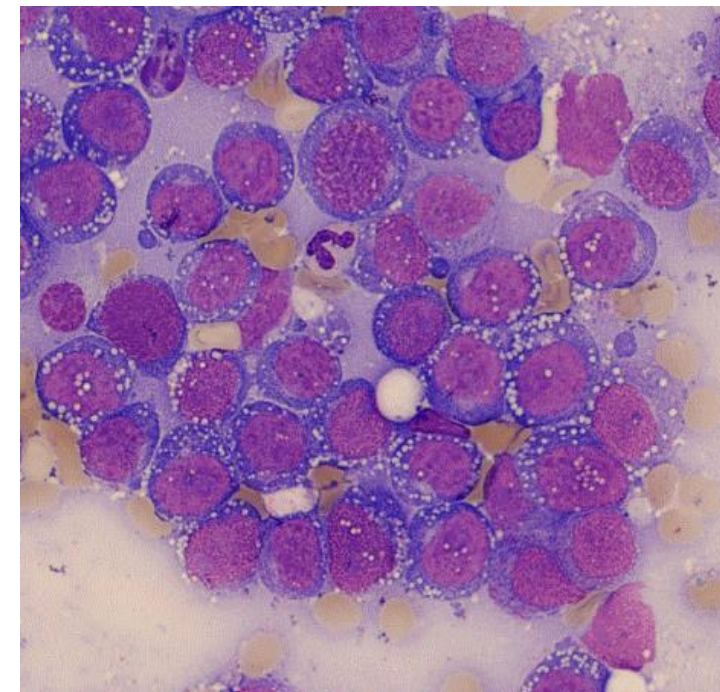
Burkitt-Lymphom (BL)



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Burkitt-Lymphom (BL)

- aggressives Lymphom
- außerordentlich hohe Zellteilungsrate der B-Zellen
- Zytomorphologie und Histologie richtungsweisend
- Knochenmark: Aussage Lymphominfiltration /Reifegrad des Lymphoms
- Zellen mit mittelgroßen blastären Formen, die durch ein tief-basophiles Zytoplasma mit charakteristischer Vakuolisierung auffallen.
Die Kerne sind rund und es können multiple basophile Nucleoli beobachtet werden



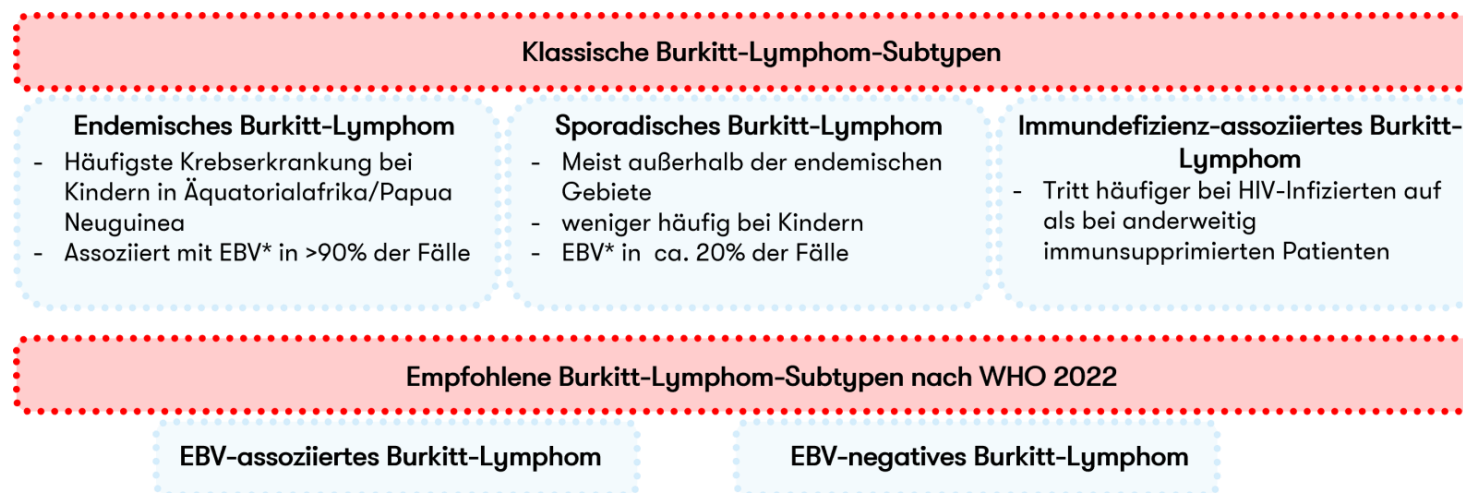


Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Klassifikation des Burkitt Lymphoms

Die WHO unterscheidet verschiedene Subtypen des Burkitt-Lymphoms (BL). Traditionell werden die klinischen Varianten des endemischen BL, des sporadischen BL und des Immundefizienz-assoziierten BL unterschieden. Die WHO empfiehlt seit 2022 jedoch, die Subtypen nach dem gleichzeitigen Vorliegen des Epstein-Barr-Virus (EBV) in das **EBV-assoziierte BL** und das **EBV-negative BL** zu unterscheiden (WHO 2022). Diese Unterscheidung betont die biologische Heterogenität der Erkrankung (López et al. 2022).



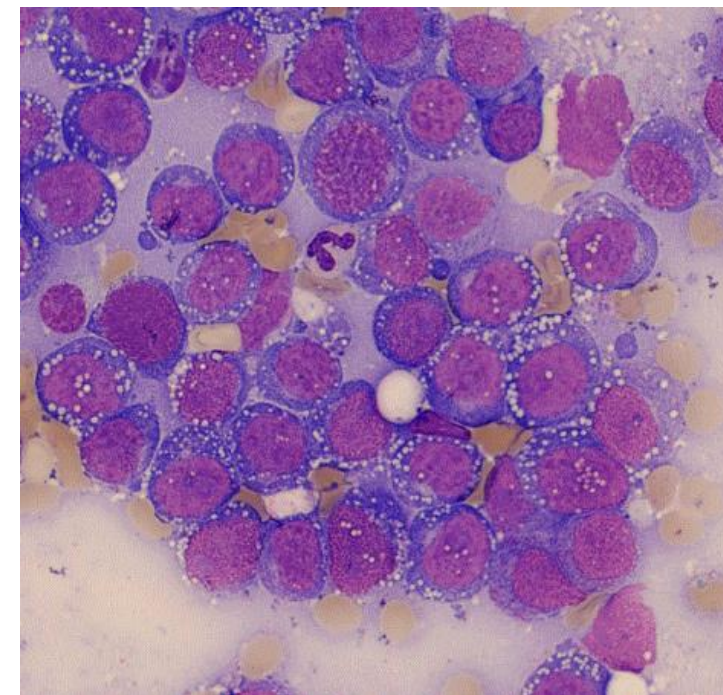
*EBV=Epstein-Barr-Virus

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Burkitt-Lymphom (BL)

Zytomorphologie

- Zellen mit mittelgroßen blastären Formen, die durch ein tief-basophiles Zytoplasma mit charakteristischer Vakuolisierung auffallen.
Die Kerne sind rund und es können multiple basophile Nucleoli beobachtet werden



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Burkitt-Lymphom (BL)

Immunphänotypsierung

Charakteristisch für das BL ist die Expression von CD19, CD20, CD10, CD38, CD43, CD81, FMC-7 und MYC.

Hierbei ist die Expression von CD38 und CD81 besonders ausgeprägt.

Typisch ist zudem, dass BL-Tumorzellen nur wenig CD45 exprimieren.

BCL2, CD44 und TdT werden nicht exprimiert (WHO 2022).

Die Abgrenzung gegenüber einer anderen B-lymphoblastischen Neoplasie erfolgt über die fehlende Expression unreifer Marker (CD34, TdT) und über das Vorhandensein einer Leichtkettenexpression.

Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles! Eine diagnostische Herausforderung!

Burkitt-Lymphom (BL)

Da es keine Methode gibt, die den alleinigen Goldstandard in der Diagnostik des Burkitt-Lymphoms darstellt, ist ein integrierter diagnostischer Ansatz unter Berücksichtigung der Morphologie/Histologie, des Immunphänotyps und der Genetik zentral.

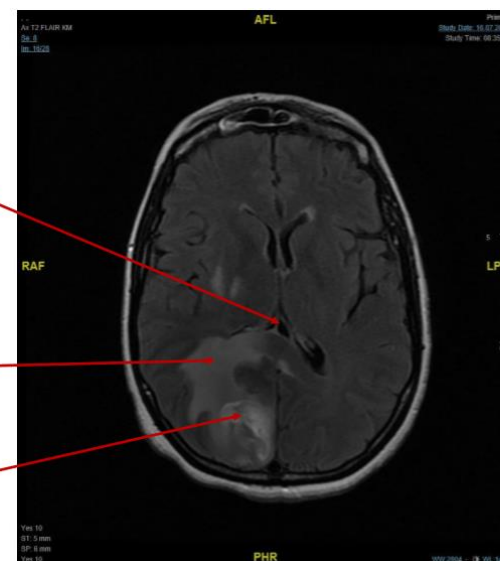
Aufgrund der häufigen ZNS-Beteiligung sollte zusätzlich eine Liquoruntersuchung durchgeführt werden.



ZNS Lymphom occipital
mit deutlichem Ödem und
Kompression des Ventri-
kelsystems

Ödem

Lymphom



Die Non-Hodgkin-Lymphome – Die WHO 2022 verändert Vieles!

Eine diagnostische Herausforderung!

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Quellenangabe:

- MLL Diagnostik
- Manual Hämatologie 2025