

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1

Diagnose und Differentialdiagnose hämolytischer Anämien

H. Huber, D. Nachbaur, P. Pohl, D. Pastner

1.1	Diagnose einer hämolytischen Anämie	1
1.1.1	Retikulozyten	1
1.1.2	Serumhaptoglobin	2
1.1.3	Erythrozytenmorphologie	2
1.1.4	Heinzkörper test	3
1.1.5	Coombs-Test (Antihumanglobulintest)	4
1.1.6	Klassifikation und Differentialdiagnose	5
1.2	Kongenitale hämolytische Anämien	5
1.2.1	Hämolytische Anämien als Folge von Membrandefekten	5
1.2.1.1	Die hereditäre Sphärozytose	8
1.2.1.2	Die hereditäre Elliptozytose	12
1.2.1.3	Akanthozytose	15
1.2.2	Hämolytische Anämien als Folge angeborener Enzymdefekte	16
1.2.2.1	Hämolytische Anämien durch Pyruvatkinase (PK)-Defekt	18
1.2.2.2	Glukose-6-Phosphatdehydrogenase (G6PD)-Mangel	20
1.2.2.3	Andere hämolytische Anämien mit Störungen der anaeroben Glykolyse	23
1.2.2.4	Hämolytische Anämien durch Störungen des Nukleotidmetabolismus	23
1.2.3	Thalassämie-Syndrome	24
1.2.3.1	Pathophysiologie der Hb-Synthese	25
1.2.3.2	Grundlagen der Diagnose	32
1.2.3.3	Klinische Pathologie der verschiedenen Thalassämie-Syndrome	36
1.2.4	Hämolytische Anämien durch pathologische Hämoglobine	49
1.2.4.1	Hämoglobin S	49

1.2.4.2	HbS in Kombination mit Hämoglobinopathien oder einem weiteren pathologischen Hb	54
1.2.4.3	Sichelzellerkrankungen mit hohem HbF	55
1.2.4.4	Hämoglobin C	55
1.2.4.5	Hämoglobin E	56
1.2.4.6	Instabile Hämoglobine	57
1.3	Erworbene hämolytische Anämien	58
1.3.1	Die autoimmunhämolytischen Anämien	58
1.3.1.1	Immunpathologie der Antikörper-induzierten Hämolyse	60
1.3.1.2	Hämolytische Anämien durch Wärmeautoantikörper	63
1.3.1.3	Hämolytische Anämien durch Kälteautoantikörper	68
1.3.2	Medikamentös induzierte immunhämolytische Anämien unter besonderer Berücksichtigung der Immunhämolysen	72
1.3.3	Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	77
1.3.3.1	Pathophysiologie	77
1.3.3.2	Hämatologische Befunde	80
1.3.3.3	Serologische Befunde	81
1.3.3.4	Kombination mit anderen Erkrankungen und Verlauf	82
1.3.4	Mikroangiopathische hämolytische Anämien	82
1.3.4.1	Pathophysiologie	83
1.3.4.2	Klassifikation der Mikroangiopathien mit hämolytisch-urämischem Syndrom/thrombotisch- thrombopenischer Purpura	87
1.3.4.3	Das hämolytisch-urämische Syndrom	89
1.3.4.4	Thrombotisch-thrombopenische Purpura	90
1.3.4.5	Mikroangiopathisch-hämolytische Anämie bei Karzinompatienten	92
1.3.5	Makroangiopathische hämolytische Anämien	93
1.3.5.1	Hämolyse bei kardiologischen Erkrankungen	93
1.3.5.2	Marsch-Hämoglobinurie	94
1.3.6	Hämolytische Anämien auf toxischer Basis	94
1.3.7	Hämolytische Anämie bei Malaria	95
	Literatur	97

Kapitel 2

Eisenmangel und Eisenüberladung

H. Huber, D. Nachbaur, D. Pastner

2.1	Pathophysiologische Grundlagen	115
2.1.1	Eisenverteilung im Körper	115
2.1.2	Eisenverlust	116

2.1.3 Eisenabsorption	116
2.1.4 Eisenkinetik	118
2.1.5 Schlüsselproteine des Eisenmetabolismus	119
2.1.6 Genetik des Eisenmetabolismus	120
2.2 Eisenmangel	121
2.2.1 Entwicklungsstadien des Eisenmangels	121
2.2.2 Eisenmangel ohne Anämie	122
2.2.3 Eisenmangelanämie	125
2.3 Entzündungsanämien und ihre Differenzierung von der Eisenmangelanämie	127
2.4 Die Differentialdiagnose hypochromer Anämien mit erhöhten Eisenspeichern	129
2.5 Primäre Hämochromatose	129
2.5.1 Pathophysiologie	129
2.5.2 Diagnose	130
2.6 Zusammenfassung des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf Eisenüberladung	134
Literatur	135

Kapitel 3

Megaloblastische Anämien

H. Huber, D. Pastner, D. Nachbaur, H. Löffler

3.1 Diagnose und Biochemie megaloblastischer Reifungsstörungen (mit besonderer Berücksichtigung der perniziösen Anämie)	137
3.1.1 Die Megalozytose	137
3.1.2 Hypersegmentierte Neutrophile	138
3.1.3 Serum-Vitamin B ₁₂ und dessen Bindungsproteine	138
3.1.4 Folsäure Spiegel in Serum und Vollblut	140
3.1.5 Interaktionen von Vitamin B ₁₂ und Folsäure: Grundlagen für die Diagnose	141
3.1.6 Interpretation der Cobalamin- und Folsäurebestimmungen . . .	143
3.1.7 Andere Serumuntersuchungen	145
3.1.8 Schilling-Test	146
3.1.9 Autoantikörpernachweis	147
3.2 Diagnose einer megaloblastischen Anämie	148
3.2.1 Peripheres Blutbild	149
3.2.2 Knochenmark	150
3.3 Megaloblastische Anämien durch Vitamin B ₁₂ -Mangel	151
3.3.1 Die perniziöse Anämie	151
3.3.2 Begleitperniziöse bei Endokrinopathien	152
3.3.3 Megaloblastische Anämien nach totaler und partieller Gastrektomie	153
3.3.4 Megaloblastische Anämien bei anatomischen Anomalien des Dünndarms	154

3.3.5 Familiäre selektive Vitamin B ₁₂ -Resorptionsstörung und megaloblastische Anämien im Kindesalter	155
3.3.6 Andere Ursachen	156
3.4 Megaloblastische Anämien durch Folsäuremangel	156
3.4.1 Megaloblastische Schwangerschaftsanämien	156
3.4.2 Begleitmegaloblastose bei verschiedenen Blutkrankheiten	158
3.4.3 Megaloblastische Anämien beim Spruesyndrom	159
3.4.4 Megaloblastische Reifungsstörungen und makrozytäre Anämien bei chronischem Alkoholismus	159
3.4.5 Blutbildveränderungen bei chronischen Lebererkrankungen einschließlich makrozytärer Anämien	160
3.4.6 Megaloblastische Reifungsstörungen im Alter	161
3.4.7 Medikamenten- und chemikalieninduzierte megaloblastische Anämien	161
Literatur	162

Kapitel 4

Differentialdiagnose der primären Knochenmarkinsuffizienz

H. Huber, Ch. Peschel, H. Zwierzina, D. Nachbaur, D. Pastner

4.1 Einleitung und Grundlagen	166
Ch. Peschel	
4.1.1 Das hämopoetische Stammzellsystem	166
4.1.1.1 Pluripotente Stammzellen	166
4.1.1.2 Determinierte hämopoetische Progenitorzellen	168
4.1.1.3 Hämopoetische Wachstumsfaktoren	169
4.1.1.4 Lymphokine mit stimulierenden Effekten auf die Hämoese	172
4.1.1.5 Zytokine mit inhibitorischer Wirkung auf die Hämoese	173
4.1.2 Differentialdiagnose aplastischer Anämien/ myelodysplastischer Syndrome	173
4.2 Die myelodysplastischen Syndrome	174
H. Huber, H. Zwierzina, D. Nachbaur, D. Pastner	
4.2.1 Pathophysiologie	174
4.2.2 Diagnose	174
4.2.3 Klassifikation	177
4.2.3.1 Refraktäre Anämie (RA)	177
4.2.3.2 Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RAS; Synonym <i>acquired idiopathic sideroblastic anemia</i>)	179
4.2.3.3 Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung (RAEB)	183
4.2.3.4 Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung in Transformation (RAEB-t)	184
4.2.3.5 Chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML)	184

4.2.4	Ergänzende Untersuchungen	186
4.2.4.1	Knochenmarkbiopsie	186
4.2.4.2	Wachstumsverhalten der Vorläuferzellen in vitro	188
4.2.4.3	Chromosomenuntersuchungen	188
4.2.5	Andere diagnostische Untersuchungen	191
4.2.5.1	Erythrokinetische Untersuchungen	191
4.2.5.2	Onkogenexpression und MDS	192
4.2.6	Übergang in akute Leukämien	193
4.2.7	Prognose und Risikofaktoren	193
4.2.8	Spezielle klinische Manifestationen	194
4.2.8.1	Sekundäre MDS	194
4.2.8.2	MDS mit hypoplastischem Knochenmark und Markfibrose	196
4.2.8.3	Myelodysplastische Syndrome und lymphatische Systemerkrankungen	197
4.3	Aplastische Anämien	198
	H. Huber, Ch. Peschel, D. Nachbaur, D. Pastner	
4.3.1	Pathogenese der aplastischen Anämie	198
4.3.2	Ätiologische Faktoren bei aplastischen Anämien	199
4.3.2.1	Angeborene Stammzelldefekte als Ursache aplastischer Anämien	199
4.3.2.2	Medikamente und andere Chemikalien	201
4.3.2.3	Infektionen	202
4.3.2.4	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	202
4.3.3	Diagnose	202
4.3.4	Prognostische Beurteilung	206
4.3.5	Ergebnisse der Knochenmarkkultur und Chromosomen- analyse	207
4.3.6	Differentialdiagnose und Übergang in akute Leukämien	207
4.3.7	Die isolierte aplastische Anämie	208
4.3.7.1	Kongenitale Pure Red Cell Aplasia (PRCA; Diamond-Blackfan)	209
4.3.7.2	Primär erworbene PRCA	209
4.3.7.3	Sekundäre PRCA	210
	Literatur	212

Kapitel 5

Akute Leukämien

J. Drach, D. Nachbaur, P. Pohl, M. Lechleitner,
C. Gatringer, H. Huber

5.1	Akute myeloische (und andere nichtlymphatische) Leukämien	226
5.1.1	Klassifizierung	226
5.1.1.1	Myeloblastenleukämie mit fehlender (M0) und geringer Ausreifung (M1)	226

5.1.1.2	Myeloblastenleukämie mit Ausreifung (M2)	227
5.1.1.3	Promyelozytenleukämie (M3)	231
5.1.1.4	Myelomonozytäre Leukämien (M4 und M4Eo)	232
5.1.1.5	Monozytenleukämie (M5)	233
5.1.1.6	Erythroleukämie (M6)	235
5.1.1.7	Megakaryoblastäre Leukämie (M7)	237
5.1.2	AML mit trilineärer Myelodysplasie	239
5.1.3	Zytogenetische Befunde bei AML	239
5.2	Die akuten lymphatischen und undifferenzierten Leukämien	241
5.2.1	Pathophysiologie und Reifungsstufen der Knochenmarklymphozyten	242
5.2.1.1	Reifungsstufen der Thymuslymphozyten	245
5.2.2	Die ALL	246
5.2.2.1	Zytologie	246
5.2.2.2	Immunzytologie der ALL und klinische Korrelationen	249
5.2.2.3	Zytogenetik der ALL	251
5.2.3	Die akute undifferenzierte Leukämie (AUL)	257
5.3	Hybrid- und Doppelleukämien	258
5.3.1	Expression lymphatischer Marker bei AML	259
5.3.2	Expression myeloischer Marker bei ALL	260
5.3.3	ALL mit Markern von B- und T-Lymphozyten	261
5.3.4	Diagnose von Hybrid- und Doppelleukämien	262
5.3.5	Häufung von Hybridleukämien im Säuglingsalter	263
5.3.6	Veränderung des Phänotyps im Rezidiv („Switch“-Leukämien)	263
5.4	Therapieinduzierte unreifzellige Leukämien	265
5.4.1	Hämatologische Befunde	266
5.4.2	Zytogenetische Befunde	267
Literatur		268

Kapitel 6

Chronisch-myeloproliferative Erkrankungen

H. Huber, D. Nachbaur, J. Thaler, P. Pohl, D. Pastner, C. Fonatsch

6.1	Die chronisch-myeloische Leukämie (CML)	284
6.1.1	Die initiale oder chronische Phase	285
6.1.1.1	Blutbild	286
6.1.1.2	Knochenmarkbefunde	289
6.1.1.3	Zusätzliche Laboratoriumsuntersuchungen	290
6.1.1.4	Chromosomenuntersuchungen	290
6.1.1.5	Prognosefaktoren	291
6.1.2	Die akzelerierte Phase	292
6.1.3	Die Blastenkrise	293
6.1.4	CML in „Remission“	294

6.2	Ph1-negative chronisch-myeloische Leukämie	295
6.3	Die chronisch-myeloische Leukämie im Kindesalter	297
6.4	Die idiopathische Myelofibrose (IM)	299
6.4.1	Pathophysiologie	300
6.4.2	Laboratoriumsbefunde	300
6.4.3	Knochenmarkbefunde	302
6.4.4	Organbefall	303
6.4.5	Zytogenetik	304
6.4.6	Andere Untersuchungen	304
6.4.7	Überlebensdauer und Prognose	305
6.5	Polycythaemia vera (Pv) und Erythrozytosen	306
6.5.1	Pathophysiologie	306
6.5.2	Diagnose der Pv	307
6.5.3	Hämatologische Befunde	309
6.5.4	Andere Laboratoriumsbefunde	311
6.5.5	Spezielle Untersuchungen	312
6.5.6	Chromosomenbefunde	312
6.5.7	Differentialdiagnose	314
6.5.8	Verlauf und Prognose	314
6.6	Die essentielle Thrombozythämie (ET)	318
6.6.1	Pathophysiologie	320
6.6.2	Klinische Erscheinungen	321
6.6.3	Laboratoriumsbefunde	321
6.6.4	Zytogenetik	323
6.6.5	Prognose	323
	Literatur	325

Kapitel 7

Infektionen durch Epstein-Barr- und Zytomegalievirus

B. Fasching, H. Huber

7.1	Charakteristika der Viren	335
7.2	Infektionen durch Epstein-Barr Virus (EBV)	337
7.2.1	Molekularbiologische Grundlagen	337
7.2.2	Virusinduzierte Proteine	337
7.2.2.1	„Frühe Antigene“	338
7.2.2.2	Virus-Capsid-Antigene (VCA)	338
7.2.2.3	Kernassozierte Antigene (EBNA)	338
7.2.2.4	Latentes Membranprotein (LMP) und LYDMA	338
7.2.3	Serologie der EBV-Infektionen	341
7.2.3.1	Antikörpermuster bei normaler Immunreaktion	341
7.2.3.2	Serologie bei immunsupprimierten Patienten	342
7.2.3.3	Serologie bei Tumoren, die mit EBV assoziiert sein können	342

7.2.4	Lymphatische Subpopulationen nach EBV-Infektion	343
7.2.4.1	B-Lymphozyten	343
7.2.4.2	T-Lymphozyten und NK-Zellen	343
7.2.5	EBV und neoplastische Proliferation	344
7.2.5.1	Lymphome nach Transplantationen und bei anderen Immundefekten	344
7.2.5.2	Lymphome und AIDS	345
7.2.5.3	Das endemische Burkitt-Lymphom und anaplastische Nasopharyngealkarzinom	346
7.2.5.4	T-Zell-Lymphome und Morbus Hodgkin	346
7.2.6	EBV-assoziierte klinische Syndrome	347
7.2.6.1	Epidemiologie	347
7.2.6.2	Infektiöse Mononukleose	347
7.2.6.3	Das X-chromosomal vererbte lymphoproliferative Syndrom mit letal verlaufenden infektiösen Mononukleosen (Duncan'sche Erkrankung und Purtilo-Syndrom)	350
7.2.6.4	Chronische infektiöse Mononukleosen	351
7.2.6.5	Virale Erkrankungen (unter besonderer Berücksichtigung von EBV und CMV) bei Transplantationspatienten	352
7.3	Infektionen durch Zytomegalievirus (CMV)	353
7.3.1	Epidemiologie	353
7.3.2	Molekulare Virologie	354
7.3.3	Immunreaktionen gegen CMV	354
7.3.4	Diagnostik einer CMV-Infektion	356
7.3.5	Zur Klinik der CMV-Infektion	358
7.3.5.1	Infektionen bei Normalpersonen	358
7.3.5.2	Infektionen bei immunsupprimierten Patienten	359
Literatur	362

Kapitel 8

Die Milz und ihre Funktionsstörungen

H. Huber, D. Nachbaur

8.1	Aufbau der normalen Milz	374
8.1.1	Weiße Pulpa und Marginalzone	374
8.1.2	Rote Pulpa	376
8.2	Milzfunktion	377
8.2.1	Blutzellkinetik	377
8.2.2	Antikörperbildung	378
8.2.3	Phagozytose und Opsonisierung	378
8.2.4	„Culling“ und „Pitting“ zur Elimination abnormer Erythrozyten	378
8.2.5	Hämatopoetische Funktion	379

8.3 Erkrankungen mit Funktionsstörungen der Milz	379
8.3.1 Zustand nach Splenektomie und funktionelle Hyposplenie	379
8.3.2 Hyperspleniesyndrom	381
8.3.2.1 Pathophysiologie	381
8.3.2.2 Hämatologische Befunde	384
8.3.2.3 Erkrankungen mit Splenomegalien	385
Literatur	387

Kapitel 9

Morbus Hodgkin

H. Huber, R. Greil, B. Fasching, V. Diehl

9.1 Pathohistologie	391
9.1.1 Lymphozytenreicher Typ	392
9.1.2 Nodulär-sklerosierender Typ	392
9.1.3 Mischzelltyp	393
9.1.4 Lymphozytenarmer Typ	393
9.1.5 Andere histologische Formen	394
9.1.6 Kommentierende Zusammenfassung	394
9.2 Immunzytologie der Hodgkin- und Sternberg-Reed-Zelle	395
9.2.1 CD15	395
9.2.2 CD30 und CD45	396
9.2.3 EMA	397
9.2.4 CD25 (IL-2 Rezeptor α -Kette)	397
9.2.5 Reaktion mit Antikörpern gegen T-Lymphozyten	397
9.2.6 Reaktion mit Antikörpern gegen B-Lymphozyten	398
9.2.7 Reaktion mit Antikörpern gegen Makrophagen und dendritische Zellen	399
9.2.8 Kommentierende Zusammenfassung	399
9.3 Molekularbiologie und Zytogenetik	400
9.3.1 Ig- und T-Zellrezeptor-Sequenzen	400
9.3.2 EBV und Hodgkin-Erkrankung	401
9.3.3 Zytogenetik	401
9.3.4 Kommentierende Zusammenfassung	401
9.4 Epidemiologie	402
9.5 Klinik	403
9.5.1 Lymphadenopathie und Milzbefall	403
9.5.2 Allgemeinsymptome	404
9.5.3 Pulmonale und pleurale Beteiligung	405
9.5.4 Perikardbeteiligung	405
9.5.5 Knochenbefall	406
9.5.6 Leberbefall	406
9.5.7 Seltene Lokalisationen	407
9.5.7.1 Haut	407
9.5.7.2 Renale Komplikationen	407

9.5.7.3	Gastrointestinaltrakt	407
9.5.7.4	ZNS	407
9.6	Diagnostisches Vorgehen und Stadienzuordnung	408
9.6.1	Bildgebende Verfahren	408
9.6.2	Laboratoriumsuntersuchungen	409
9.6.2.1	Blutbild und Knochenmark	409
9.6.2.2	Knochenmarkbefall	410
9.6.2.3	Andere Laboratoriumsbefunde	411
9.6.3	Definition des Krankheitsstadiums	412
9.6.4	Staging-Laparotomie	413
9.7	Immundefekte und Infektionen	413
9.7.1	Immundefekte	414
9.7.1.1	T-Lymphozyten-Subpopulationen	415
9.7.1.2	Immunsuppression durch Monozyten in vitro	415
9.7.1.3	Kutane Anergien	415
9.7.1.4	Humorale Immundefekte	416
9.7.2	Infekte	417
9.7.2.1	Herpes Zoster	417
9.7.2.2	Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae	417
9.7.2.3	Infektionskomplikationen durch andere Erreger	418
9.7.2.4	Risikogruppen für schwere Infekte	418
9.8	Prognosefaktoren	419
9.8.1	Prognosefaktoren bei lokalisierter Erkrankung	420
9.8.2	Fortgeschrittene Krankheitsstadien	422
9.9	Sekundärneoplasien und andere Therapiekomplicationen	423
9.9.1	Akute nichtlymphatische Leukämien (ANLL) und Myelodysplasien	424
9.9.2	Non-Hodgkin-Lymphome	425
9.9.3	Solide Tumoren	426
9.9.4	Andere Komplikationen	426
9.10	Schlußfolgerung	427
	Literatur	428

Kapitel 10

Non-Hodgkin-Lymphome

H. Huber, B. Fasching, P. Pohl, D. Nachbaur, D. Pastner,
R. Stauder, V. Faber, H. K. Müller-Hermelink

10.1	Chronisch-lymphatische Leukämie der B-Lymphozyten (B-CLL) und lymphozytische NHL	442
10.1.1	Diagnose der B-CLL und wichtigste Blutbildveränderungen	442
10.1.2	Prognosefaktoren und Stadieneinteilung	448

10.1.3	Immunpathologie	451
10.1.4	Zytogenetik	456
10.1.5	Blastentransformation und Übergänge in Non-Hodgkin-Lymphome höherer Malignität	457
10.2	Immunozytische (ic) Non-Hodgkin-Lymphome	459
10.2.1	Histopathologie	459
10.2.2	Hämatologische Befunde	460
10.2.3	Veränderungen der Immunglobuline	460
10.2.4	Organmanifestationen	460
10.2.5	Prognosefaktoren	461
10.2.6	Blastentransformationen	461
10.2.7	Zytogenetik	461
10.2.8	Das Milzlymphom mit villösen Lymphozyten (Variante des Immunozytoms)	461
10.3	Prolymphozytenleukämie (PLL)	462
10.4	Haarzelleukämie	465
10.4.1	Zytologie, Immunzytologie und Zytochemie	466
10.4.2	Knochenmarkbiopsie und andere pathohistologische Befunde	468
10.4.3	Weitere hämatologische Befunde	469
10.4.4	Autoimmunerkrankungen bei HZL	470
10.5	Zentroblastisch-zentrozytisches Non-Hodgkin-Lymphom (cb/cc NHL)	470
10.5.1	Zytologie, Zytochemie und Immunphänotyp der Tumorzellen	471
10.5.2	Molekularbiologie von t(14;18)	474
10.5.3	Hämatologische Befunde und Organlokalisationen	475
10.5.4	Immunologische Befunde	476
10.5.5	Prognosefaktoren	477
10.5.6	Chromosomenbefunde	478
10.5.7	Transformation in hochmaligne Lymphome	479
10.6	Zentrozytisches Non-Hodgkin-Lymphom (cc NHL)	480
10.6.1	Zytologie, Zytochemie und Immunphänotyp der Tumorzelle	480
10.6.2	Hämatologische Befunde und Organlokalisationen	481
10.6.3	Prognosefaktoren	483
10.6.4	Chromosomenbefunde	484
10.6.5	Leukämische Verlaufsform und Transformation in hochmaligne Lymphome	484
10.6.6	Abgrenzung gegenüber mucosa-assoziierten B-Zell NHL	485
10.7	Zentroblastische und immunoblastische Non-Hodgkin- Lymphome (cb, ib NHL)	485
10.7.1	Zytologie, Zytochemie und Immunphänotyp der Tumorzellen	486
10.7.2	Hämatologische Befunde und Organlokalisationen	488

10.7.3 Prognosefaktoren	489
10.8 Non-Hodgkin-Lymphome vom Burkitt-Typ (und verwandte Erkrankungen)	491
10.8.1 Zytologie, Zytochemie und Immunphänotyp	492
10.8.2 Organbefall	494
10.8.3 Hämatologische und andere Laboratoriumsbefunde	494
10.8.4 Zytogenetik und Molekularbiologie	495
10.9 Lymphoblastische Non-Hodgkin-Lymphome (lb NHL)	497
10.9.1 Zytologie, Zytochemie, Immunphänotyp	498
10.9.2 Hämatologische Befunde	499
10.9.3 Organbefall	500
10.10 Non-Hodgkin-Lymphome peripherer (postthymischer) T-Lymphozyten	500
10.10.1 Einige abgrenzbare Entitäten	509
10.10.1.1 Kutane T-Zell-Lymphome: Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom	509
10.10.1.2 Chronische T γ -Lymphozytose und T-CLL	513
10.10.1.3 Endemische T-Zell-Leukämie der Erwachse- nen (ATL) und andere Folgezustände einer Infektion mit HTLV-I/HTLV-II	518
10.10.1.4 (Angio-)Immunoblastische Lymph- adenopathie (Lymphogranulomatosis X)	525
10.11 Großzellig anaplastische Lymphome (insbesondere Ki-1-Lymphom)	528
10.11.1 Histopathologie und Immunphänotyp	528
10.11.2 Zytogenetik	530
10.11.3 Klinik und Organmanifestationen	531
10.11.4 Differentialdiagnose	531
Literatur	532

u

Kapitel 11

Monoklonale Gammopathien

D. Nachbaur, P. Pohl, D. Pastner, V. Faber, H. Huber

11.1 Grundlagen der Diagnose monoklonaler Gammopathien	554
11.1.1 Der Aufbau von Immunglobulinen	554
11.1.2 Ig-Klassen und Subklassen	555
11.1.3 Differenzierung von B-Lymphozyten zu Immunglobulin-sezernierenden Zellen	557
11.1.4 Genetik der Immunglobulinsynthese	559
11.1.4.1 Rearrangierung von Ig-Gensequenzen	560
11.1.4.2 Sequentielle Aktivierung der Immun- globulingene	560
11.1.4.3 Genetische Basis der Antikörpervielfalt	562

11.1.4.4	Umschaltung („Switch“) auf der Ebene der Schwerkettengene	562
11.1.4.5	Membrangebundene und sezernierte Immunglobuline	564
11.1.4.6	Nachweis einer Ig-Rearrangierung als klonaler Marker lymphatischer Neoplasien	564
11.1.5	Einteilung	564
11.2	Das Multiple Myelom	565
11.2.1	Diagnose	566
11.2.2	Immunologische Befunde	566
11.2.2.1	Veränderungen der Immunglobuline	566
11.2.2.2	Immunphänotyp der Myelomzellen	568
11.2.3	Hämatologische Befunde	570
11.2.4	Bestimmung von Plasmazellwachstumsfraktion und Tumorzellaneuploidien	574
11.2.5	β 2-Mikroglobulin im Serum (β 2M)	575
11.2.6	Renale Insuffizienz und Hyperkalzämie	577
11.2.7	Andere Laborbefunde	578
11.2.8	Seltene Myelomformen	579
11.2.8.1	Smouldering myeloma	579
11.2.8.2	Myelome ohne M-Gradienten („asekretorische“ Myelome)	579
11.2.8.3	IgD- und IgE-Myelome	580
11.2.8.4	Osteosklerotische Myelome	580
11.2.8.5	Plasmazelleukämien	582
11.2.9	Biklonale Gammopathien	583
11.2.10	Plasmazelldyskrasien im Rahmen anderer hämatologischer Neoplasien	584
11.2.11	Stadieneinteilung und Remissionsbeurteilung	584
11.3	Plasmazelltumoren	587
11.3.1	Solitäre Plasmazelltumoren der Knochen	587
11.3.2	Extramedulläre Plasmozytome	588
11.3.3	Anaplastisches Myelom mit extramedullärer Beteiligung	588
11.4	Die Waldenström-Makroglobulinämie	589
11.4.1	Diagnose	589
11.4.2	Klinik und Laboratoriumsbefunde	590
11.4.3	Prognostische Beurteilung	592
11.5	Die Schwerkettenkrankheit (heavy chain disease)	592
11.5.1	α -Schwerkettenkrankheit	592
11.5.2	γ -Schwerkettenkrankheit	594
11.5.3	μ -Schwerkettenkrankheit	594
11.6	Symptomatische Gammopathien	594
11.7	Monoklonale Gammopathien unbestimmter Bedeutung (MGUS)	595
11.7.1	Diagnose	595

11.7.2 Differentialdiagnostische Schwierigkeiten in der Abgrenzung gegenüber Myelomen	596
11.7.3 Übergänge in maligne Paraproteinämien	596
• Literatur	597

Kapitel 12

Amyloidosen

H. Huber, D. Nachbaur, D. Pastner

12.1 Biochemie	609
12.1.1 Amyloid L	609
12.1.2 Amyloid A	611
12.1.3 Hämodialyse-assoziiertes Amyloid	612
12.1.4 Familiäre Amyloidosen	613
12.1.5 Senile Amyloide	613
12.1.6 Amyloide endokriner Organe	613
12.2 Häufigkeit und Vorkommen	613
12.3 Nachweis von Amyloidablagerungen	614
12.3.1 Biopsiematerial	614
12.3.2 Histochemischer und elektronenmikroskopischer Nachweis	615
12.3.3 Immunologische Befunde	615
12.4 Diagnose und Krankheitsverlauf der Amyloidosen	616
12.4.1 Primäre Amyloidosen und Amyloidosen im Rahmen von monoklonalen Gammopathien	616
12.4.1.1 Laboratoriumsbefunde	616
12.4.1.2 Krankheitsverlauf	618
12.4.2 Reaktive systemische Amyloidosen	619
12.4.2.1 Krankheitsverlauf	619
12.4.3 Organlimitierte Amyloidosen	620
12.4.4 Hereditäre familiäre Amyloidosen	620
Literatur	620

Kapitel 13

Kryoglobulinämien

H. Huber, M. Lechleitner

13.1 Definition	623
13.2 Formen der Kryoglobulinämien	624
13.3 Antigene und Antikörperaktivitäten in Kryoglobulin- präzipitaten	625
13.4 Vorkommen von Kryoglobulinämien bei verschiedenen Erkrankungen	626

13.4.1	Kryoglobulinämien bei monoklonalen Gammopathien . . .	626
13.4.2	Kryoglobulinämien bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Kollagenosen)	627
13.4.3	Kryoglobulinämien mit Purpura, Arthralgien und Nephritis: „essentielle Kryoglobulinämie“	628
13.4.3.1	Immunologische Befunde	628
13.4.3.2	Hämatologische Befunde	629
13.4.3.3	Weitere Laboratoriumsbefunde	630
13.4.4	Kryoglobulinämien bei anderen Erkrankungen	630
13.4.5	Prognostische Beurteilung bei essentiellen und sekundären Kryoglobulinämien	630
Literatur	631

Kapitel 14

Vaskulitiden

J. O. Schröder, H. H. Euler

14.1	Immunpathogenetische Grundlagen	633
14.2	Einteilung und Klassifikation der Vaskulitiden	635
14.2.1	Systemische nekrotisierende Vaskulitiden	635
14.2.1.1	Panarteriitis nodosa	635
14.2.1.2	Allergische Angiitis und Granulomatose (Churg-Strauss-Syndrom)	639
14.2.1.3	Polyangiitis-Overlap-Syndrom	640
14.2.2	Hypersensitivitätsangiitis (Leukozytoklastische Vaskulitis)	640
14.2.2.1	Purpura Schönlein-Henoch	641
14.2.2.2	Serumkrankheit und serumkrankheitsähnliche Reaktionen	643
14.2.2.3	Urtikaria-Vaskulitis	643
14.2.2.4	Vaskulitis bei rheumatischen Erkrankungen . . .	644
14.2.2.5	Vaskulitis bei malignen Erkrankungen	645
14.2.2.6	Leukozytoklastische Vaskulitis bei anderen Erkrankungen	646
14.2.3	Wegener-Granulomatose	646
14.2.4	Riesenzellarteriitiden	650
14.2.4.1	Arteriitis temporalis (Horton)	650
14.2.4.2	Takayasu-Arteriitis (Aortenbogen-Syndrom) . .	651
14.2.5	Andere Vaskulitiden	652
14.2.5.1	Mukokutanes Lymphknoten-Syndrom (Kawasaki-Syndrom)	652
14.2.5.2	Isolierte Vaskulitis des Zentralnervensystems (ZNS)	652
14.2.5.3	Thrombangiitis obliterans (Winiwarter-Bürger) .	653

14.2.6 Sonderformen	654
14.3 Untersuchungsprogramm bei Vaskulitis	654
14.3.1 Die histologische Untersuchung	654
14.3.2 Direkte Immunfluoreszenz	655
14.3.3 Laboruntersuchungen	655
Literatur	657

Kapitel 15

Primäre Immundefekte

H. Huber, G. Gastl, D. Nachbaur, D. Pastner

15.1 Effektorzellen der Immunabwehr	662
15.2 Charakteristika der Lymphozytensubpopulationen	663
15.2.1 T-Lymphozyten	664
15.2.2 B-Lymphozyten	668
15.2.3 NK-Zellen	668
15.3 Diagnose von Immundefektzuständen	668
15.3.1 Defektzustände der B-Lymphozyten und Störungen der humoralen Immunität	668
15.3.2 Defektzustände der T-Lymphozyten und Störungen der zellgebundenen Immunität	669
15.3.3 Defektzustände der NK-Zellen und Störungen der natürlichen Immunität	670
15.4 Einteilung und Häufigkeitsverteilung primärer immunologischer Defektzustände	670
15.5 Funktionelle Defekte von T-Lymphozyten bei primären Immundefizienzsyndromen	671
15.6 Immunologische, biochemische und molekulare Grundlagen	671
15.6.1 Defekte in der Entwicklung von B-Lymphozyten	672
15.6.2 Defekte in der T-Zell-Entwicklung	673
15.7 Klinische Pathologie der einzelnen primären Immundefekte	673
15.7.1 B-Zelldefekte (Antikörpermangelsyndrome)	676
15.7.1.1 Selektiver IgA-Mangel	676
15.7.1.2 Variable Immundefektsyndrome (CVID)	678
15.7.1.3 Infantile geschlechtsgebundene A-Gammaglobulinämie (Bruton)	680
15.7.1.4 Immundefekt mit Hyper-IgM	681
15.7.1.5 Infantile transitorische Hypo-Gammaglobulinämie	682
15.7.1.6 Immundefekt mit Normo- oder Hyperimmunglobulinämie	683
15.7.2 Vorwiegende Defekte der T-Lymphozyten	683
15.7.2.1 Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)	683
15.7.2.2 Di George- und Nezelof-Syndrom	687

15.7.3 Komplexe Immundefekte	690
15.7.3.1 Ataxia teleangiectatica (Louis-Barr)	690
15.7.3.2 Wiscott-Aldrich-Syndrom	691
15.7.3.3 X-chromosomal vererbter lymphoproliferativer Immundefekt (Purtilo), s. Kap. 7.2.6.3	692
15.7.3.4 Immundefekt mit Thymom (Good-Syndrom)	692
15.7.3.5 Defizienz von LFA-1	693
15.7.3.6 Chronisch mukokutane Candidiasis	693
15.7.3.7 Hyper-IgE-Syndrom	693
15.7.4 Angeborene Komplementdefekte	694
15.7.4.1 Komplementdefekt mit erhöhter Infektneigung	694
15.7.4.2 Komplementdefekte in Assoziation mit Autoimmunerkrankungen	695
15.7.4.3 Hereditäres Angioödem (Quincke-Ödem)	695
Literatur	696

Kapitel 16

Sekundäre Immundefekte

G. Gastl, P. Hengster

16.1 Spezielle Formen sekundärer Immundefizienz	705
16.1.1 Immundefizienz in der Perinatalperiode und im Senium	705
16.1.2 Immundefekte bei metabolischen Störungen	705
16.1.3 Para- und postinfektiöse Immundefizienz	706
16.1.4 Immundefizienz bei Autoimmunopathien	707
16.1.5 Immundefizienz bei malignen Erkrankungen	708
16.1.6 Immundefizienz durch Trauma und Operation	709
16.1.7 Iatrogene Immunsuppression	710
16.2 Das erworbene Immundefektsyndrom (AIDS)	711
16.2.1 Epidemiologie	712
16.2.2 Genomstruktur und Biologie des HIV	713
16.2.3 Immunpathogenese der HIV-Infektion	713
16.2.4 HIV-Replikation in CD4+ Zellen	714
16.2.5 Immunologische Befunde bei HIV-Infektion	714
16.2.6 Hämatologische Befunde bei HIV-Infektion	717
16.2.7 Maligne Neoplasien bei AIDS	718
16.2.7.1 Kaposisarkom	718
16.2.7.2 Maligne Lymphome	719
16.2.7.3 Andere AIDS-assoziierte Tumoren	720
16.2.8 Opportunistische Infektionen bei AIDS	720
Literatur	723

Kapitel 17**Neutropenien und Funktionsdefekte der Neutrophilen**

H. Huber, D. Nachbaur, D. Pastner

17.1	Physiologie der Granulopoese	730
17.1.1	Aufbau der Neutrophilen	732
17.1.2	Funktion	734
17.2	Qualitative Defektzustände der Granulozyten	740
17.2.1	Leukozytenadhäsionsdefekt (LAD)	740
17.2.2	Chronisch granulomatöse Erkrankung im Kindesalter (septische Granulomatose; <i>chronic granulomatous disease</i>)	742
17.2.3	Chediak-Higashi-Syndrom	746
17.2.4	Myeloperoxidasedefekt	747
17.2.5	Pelger-Huët-Anomalie	748
17.2.6	Erworbene Defekte	748
17.3	Neutropenien	751
17.3.1	Erworbene Neutropenien	751
17.3.1.1	Neutropenien durch Medikamente und Chemikalien	751
17.3.1.2	Neutropenien bei Infektionen	754
17.3.1.3	Neutropenien bei Myelodysplasien und unreifzelligen Leukämien	755
17.3.1.4	Autoimmun- und Immunneutropenien	755
17.3.2	Angeborene Neutropenien	757
17.3.2.1	M. Kostmann und andere kongenitale Agranulozytosen	757
17.3.2.2	Zyklische Neutropenie	758
17.3.3	Chronisch-idiopathische Neutropenie	758
17.4	Zusammenfassung	759
	Literatur	760

Kapitel 18**Erkrankungen des Monozyten-/Makrophagensystems**

M. R. Parwaresch, H. J. Radzun, D. Nachbaur, D. Pastner, H. Huber

18.1	Einteilung	767
18.2	Pathophysiologie	767
18.2.1	Herkunft und Entwicklung der Makrophagen	767
18.2.2	Regulation der Monopoese	770
18.2.3	Funktionen	771
18.2.4	Immunzytochemie	775
18.2.5	Zusammenwirken von Makrophagen mit anderen Zellen bei der Granulombildung	775

18.3 Angeborene und erworbene Funktionsdefekte der Monozyten und Makrophagen	776
18.4 Reaktive granulomatöse und histiozytäre Erkrankungen	777
18.4.1 Histiozytosis X (Langerhanszell-Histiozytose)	778
18.4.2 Hämophagozytische Lymphohistiozytose	782
18.4.3 Sarkoidose	783
18.4.4 Wegener-Granulomatose, s. Kap. 14.2.3	786
18.5 Lipidspeicherkrankheiten	786
18.5.1 M. Gaucher	786
18.5.2 M. Niemann-Pick	789
18.5.3 Syndrome der meerblauen Histiozyten	789
18.6 Neoplasien des Monozyten-/Makrophagensystems	791
18.6.1 Monozytäre und myelomonozytäre Leukämien	791
18.6.2 Maligne Histiozytose	791
18.6.2.1 Zytologie, Zytochemie und Immunphänotyp	791
18.6.2.2 Organmanifestationen	792
18.6.2.3 Laboratoriumsbefunde	792
18.6.2.4 Sicherung der Diagnose	793
18.6.3 Retikulumzellsarkom (Retikulosarkome)	794
18.6.3.1 Retikulosarkome der follikulären dendritischen und der interdigitierenden dendritischen Retikulumzellen	795
Literatur	796

Kapitel 19

Eosinophilien und Erkrankungen der Mastzellen/Basophilen

H. Huber, P. Pohl, D. Nachbaur, P. Bettelheim

19.1 Eosinophilien	802
19.1.1 Einteilung und Vorkommen der Eosinophilien	802
19.1.2 Pathophysiologie der Eosinophilien	802
19.1.2.1 Funktionelle Morphologie	802
19.1.2.2 Regulation der Eosinophilen und der Chemotaxis	805
19.1.2.3 Eosinophile und Mediatoren der Typ I Hypersensibilität	806
19.1.2.4 Eosinophile und Abwehr gegen Parasiten	808
19.1.3 Erkrankungen mit Eosinophilien	809
19.1.3.1 Symptomatische Eosinophilien	809
19.1.3.2 Hypereosinophiles Syndrom	810
19.1.3.3 Beteiligung der Eosinophilen bei Leukämien und Lymphomen einschließlich Eosinophilen-leukämie	813
19.2 Erkrankungen der Basophilen und der Mastzellen	815
19.2.1 Vorkommen	815

19.2.2 Pathophysiologie	815
19.2.3 Erkrankungen des Mastzellsystems	818
19.2.3.1 Urticaria pigmentosa	818
19.2.3.2 Systemische Mastozytose	818
19.2.3.3 Maligne Mastozytose	819
19.2.4 Erkrankungen der Basophilen	821
19.2.4.1 Akute Basophilenleukämie	821
19.2.4.2 Chronische Basophilenleukämie	822
19.2.4.3 Begleitproliferation der Basophilen bei myeloproliferativen Erkrankungen	822
Literatur	823
Anhang: Menschliche CD-Antigene	831
Sachverzeichnis	835