



INTERNATIONALE AKADEMIE FÜR PATHOLOGIE
DEUTSCHE ABTEILUNG e.V.
INTERNATIONAL ACADEMY OF PATHOLOGY
GERMAN DIVISION INC.

Klinische Angaben

Lehrserie Nr. 222

Lymphadenitis - klassische Formen und Grenzziehung zu malignen Lymphomen

von:

**A.C. Feller, Lübeck, H. Merz, Lübeck, 2011
Update 2016**

Fallanamnesen:

Fall 01-1

P1291/16

Klinische Angaben:

P., S., 51J, ?

Zustand nach nodulären Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom, jetzt Verdacht auf Rezidiv rechts supraclaviculär.

Mikroskopischer Befund:

Histologisch sieht man Lymphknotengewebe mit einer überwiegend erhaltenen Architektur. Auffällige Verbreiterung der Kapsel und vermehrt Lymphozyten und einzelne Follikel in der Kapsel. Neben einer folliculären Hyperplasie sieht man auch mehrere progressiv transformierte Keimzentren. Dort erkennt man auch einzelne Sternhimmelzellen und auch Keimzentrumsreste. Vermehrt kleinere Lymphozyten, die aus der Mantel- oder Marginalzone oder der T-Zone stammen. Interfollikulär sieht man vermehrt Blasten, manche mit prominenten Nukleolen. Fokal sieht man eine monozytoide B-Zell-Reaktion. Gelegentlich Histozyten, keine auffälligen Granulome, fokal etwas gesteigerte Vaskularisation, vereinzelt geringe perivaskuläre Sklerose und mononukleäre Infiltrate und stellenweise vermehrt eosinophile Granulozyten.

Immunhistochemie und Spezialfärbungen:

Auf den Schnittstufen sieht man in der CD20 und in der CD5-Färbung eine Expansion der B-Zonen mit folliculärer Hyperplasie und Hyperplasie der Mantelzonen sowie einzelne progressiv transformierte Keimzentren. Die TZonen sind kräftig entwickelt und in den progressiv transformierten Keimzentren sieht man ebenfalls etwas vermehrt CD5-positive T-Zellen. In der bcl2-Färbung werden die Follikel ausgespart. In der Ki67- Färbung zeigen die Follikel eine erhöhte Proliferationsrate, teilweise ist noch eine Schichtung erkennbar. In progressiv transformierten Keimzentren sieht man eine niedrige Proliferationsaktivität, deutlich vermehrt proliferierende Zellen sieht man in den T-Zonen. In der CD30-Färbung sieht man vermehrt Blasten, aber keine Grüppchen und auch keine Hodgkin- oder Sternbergzellen. In der CD15- Färbung sieht man einzelne Granulozyten, teilweise liegen diese im Gefäß. Keine Markierung von Blasten. In der PAX5-Färbung werden die B-Zell-Infiltrate kräftig positiv markiert. Einzelne interfollikuläre B-Zell-Blasten. In der CD21-Färbung sieht man überwiegend gut erhaltene FDC-Netze in den Follikeln. In der Färbung für epitheliales Membran-Antigen werden einige Plasmazellen markiert. In der Kappa- und Lambda-Färbung sieht man intragerminal vermehrt Plasmazellen, polyklonales Muster. Man sieht nur in einzelnen Follikeln eine Vermehrung von IgG4-positiven Plasmazellen, keine signifikante Steigerung von IgG4 positiven Plasmazellen. In der OCT2-Färbung sieht man positive B-Zell-Infiltrate. Keine auffälligen L & H-Blasten.

In der Pgm1-Färbung sieht man ein lebhaftes Sternhimmelbild in den Keimzentren sowie vermehrt Histozyten teilweise um die Gefäße. Vermehrt Histozyten, zum Teil als epitheloid Zellen sieht man auch in der verbreiterten Lymphknotenkapsel. Keine echten Granulome.

Fall 01-2

L7265/13

Klinische Angaben:

K., S., 31J, ? (wahrscheinlich türkischer Abstammung)

Aktuell lokalisierte Lymphknotenschwellung rechts zervikal (2 Jahre zuvor isolierter Lymphknoten Ellenbeuge rechts). Patient im Übrigen beschwerdefrei, keine Hinweis auf eine Systemerkrankung.

Mikroskopischer Befund:

Mehrere Lymphknoten ohne erkennbare organoide Grundstruktur, zytomorphologisch (Giemsa) zeigt sich eine etwas variable Population kleiner und mittelgroßer Zellen mit rundlichen, teilweise auch irregulär konturierten Kernen mit mäßig dichter Chromatinstruktur und kleinen prominenten Nukleolen. Hin und wieder zeigen sich auch untermischte Blasten, größere Blastengruppen oder geschlossene Blastenrasen sind jedoch nicht nachweisbar. Einzelne Keimzentren.

Immunhistochemie und Spezialfärbungen:

In den immunhistochemischen Untersuchungen zeigen sich CD20-positive B-Zonen und CD3- und CD5-positive T-Zonen.

In der CD23- Färbung im Bereich der Sekundärfollikel umschriebene FDC-Netze sowie eine überwiegende Positivität der B-Zell-Population. Eine ZyklinD1-Koexpression der B-Zellen ist nicht nachweisbar. Die Leichtkettenanalysen ohne Nachweis einer Klonalität (fraglich Überwiegen von Kappa). Die Proliferationsrate, gemessen an MIB 1-positiven Zellen, ist gering gesteigert und liegt bei 25-30%. In den Keimzentren eine erwartungsgemäß höhere Proliferationsaktivität. Keine Befunderweiterung in der PAS-Reaktion, speziell keine nukleären Einschlusskörperchen. In der Versilberung eine leicht vergrößerte Fasertextur.

Es wurden noch einige immunhistochemische Untersuchungen ergänzt: Es zeigen sich auch an dem aktuellen Lymphknoten diffus vermehrt CD30-positive Blasten, diese sind deutlich größenvariabel, einige erinnern an Hodgkin-Blasten. Beweisende Reed-Sternberg-Zellen finden sich nicht. Die B-Zonen und auch die Blasten zeigen eine mäßig kräftige bis kräftige OCT2-Positivität. Es zeigt sich eine CD4-dominierende T-Zell-Population im Abgleich mit CD8. Darunter auch vermehrt CD57-exprimierende Zellen.

In den in-situ-Hybridisierungen zur Darstellung der leichten Ketten lässt sich eine Klonalität der eingestreuten Plasmazellen für Kappa oder Lambda nicht nachweisen. Die Plasmazellen mit Positivität gegenüber IgG, darunter nur Einzelzellen mit IgG-Positivität.

Molekulargenetik:

Die TCR- und IgH-Analysen verliefen negativ, eine Leichtkettenrestriktion war in der in-situ-Hybridisierung für Kappa und Lambda nicht eindeutig nachweisbar.

Fall 01-3

P6283/15

Klinische Angaben:

B., M., 24 J, ?

1,9 cm messende Lymphknotenleiste links, keine weiteren Informationen verfügbar.

Mikroskopischer Befund:

Die Lymphknotenkapsel ist schmal und lymphozytär durchsetzt, in den kortikalen und parakortikalen Zonen liegen erheblich vermehrt Blasten vor, die teilweise bereits Rasen ausbilden. Daneben sind kleinherdig T-Zonen mit locker eingestreuten Dendriten erhalten, abschnittsweise ist die Vaskularisation etwas gesteigert und man findet umschrieben die von Ihnen bereits beschriebenen pigmentbeladenen Makrophagen. Lymphfollikeltexturen sind konventionell-morphologisch nur vereinzelt abgrenzbar. Das retikuläre Fasernmuster ist im Prinzip intakt, die Fasern gleichwohl etwas verdichtet, auch die Trabekel recht prominent, der Lymphknotenhilus intakt.

Immunhistochemie und Spezialfärbungen:

In den Immunfärbungen nur mäßig breite BZonen, eine B-Zell-Vermehrung im Bereich der Sinus bzw. parasinusoidal (zum Teil einer monozytoiden B-Zell-Reaktion entsprechend), daneben eine Markierung der parakortikalen Blastenfraktion, die eine deutlich wechselnde Färbeintensität zeigen und zum Teil auch CD20- negativ sind. Deutlich positiv ist dagegen CD30. Nur vereinzelte kleine EBV-positive Zellen (EBER-ISH). Der Anteil an CD8-positiven T-Zellen ist recht deutlich erhöht, das T-ZellKompartiment imponiert insgesamt prominent (CD3), die Blasten sind negativ für T-ZellMarker. In der Leichtkettenfärbung zeigen die Blasten eine polytypische Expression. Eine nennenswerte Vermehrung S100-positiver Retikulumzellen besteht nicht, nur herdförmig werden kleine kompakte S100- positive Aggregate nachgewiesen. Erwartungsgemäß ist die Proliferation in der parakortikalen Zone fleckförmig stark erhöht.

Fall 01-4

P 8245/15

Klinische Angaben:

J., M., 57 J, ?

Lymphknoten rechte Axilla 3 cm Durchmesser. Keine weiteren Angaben.

Mikroskopischer Befund:

Histologisch sieht man überwiegend erhaltene Sinus und zahlreiche Lymphfollikel mit einer scharf begrenzten Keimzentrumsreaktion, die zytologisch regelhaft zusammengesetzt ist und von einer erhaltenen, teilweise verbreiterten Follikelaußenzone begleitet wird. Die Interfollikulärzone ist auffällig bunt und in der Übersicht recht hell, zytologisch liegen hier vermehrte lymphatische Blasten vor mit teilweise recht prominenten Kernen (Hodgkin-Zell-ähnlich), daneben recht reichliche, helle Histozyten. Kleine Straßen einer monozytoiden B-Zell-Reaktion. Vereinzelt Plasmazellen mit intrazytoplasmatischem globulärem Einschluss. In der Giemsa-Färbung reichliche Mastzellen in lockerer Anordnung. Die Vaskularisation ist gesteigert, besonders ist dies in der Versilberung zu erkennen, etwas weniger prominent in der PAS-Reaktion.

Immunhistochemie und Spezialfärbungen:

Immunhistochemisch sieht man eine CD20- Positivität der Follikel, daneben einige interfollikuläre CD20-positive B-Zell-Blasten. Die B-Zellvermehrung in der Interfollikulärzone ist insgesamt nur gering. Die T-Zellen sind hier arealweise etwas ausgedünnt (CD3). Reichliche CD30-positive aktivierte Zellen und Blasten ohne das typische Muster einer Hodgkin-Infiltration. In der EBV-in-situ-Hybridisierung (EBER), nur ganz vereinzelt kleine positive Lymphozyten. Die deutlich vermehrte Zahl plasmazellulär differenzierter Zellen in der Interfollikulärzone mit polytypischem Leichtkettenmuster, auch intrafollikulär zum Teil eine Plasmazellvermehrung. IgG4 wird nur auf wenigen Plasmazellen nachgewiesen. Die Proliferationsrate ist interfollikulär deutlich erhöht und im Durchschnitt mit 30-35 % zu beziffern (Ki67). In der Darstellung von CD4 und CD8 sieht man eine leichte bis moderate Zunahme von CD8- positiven T-Zellen, aber noch immer ein deutliches Überwiegen von CD4. CD56-positive Zellen sind etwas vermehrt, aber durchgehend locker verstreut.

Fall 01-5

P1210/16

Klinische Angaben:

N., J.-M., 57 J, ?

Lymphknoten submandibulär. Keine klinischen Angaben. Hodgkin Lymphom?

Mikroskopischer Befund:

Histologisch sieht man Lymphknotengewebe mit einer teilweise noch gut erhaltenen Architektur. Relativ viele folliculäre Formationen mit Sternhimmelbild. Peri- und interfollikulär sieht man eine etwas unregelmäßige Schichtung mit Eosinophilie und einigen Histiocyten und einzelnen Blasten. Einzelne Zellen lassen Nukleolen erkennen. Stellenweise auffällige Gefäße mit signifikanter Sklerose (Hyalinose?).

Immunhistochemie und Spezialfärbungen:

Wir haben Spezialfärbungen durchgeführt, dabei sieht man CD20-kräftig positive Follikel mit abgrenzbaren Mantelzonen. In den T-Zonen sieht man gelegentlich auch B-Zellen und auch B-Blasten, hier kommen gelegentlich etwas größere polymorphe Zellen vor. In der CD30-Färbung sieht man vermehrt positive Zellen, nicht selten im Randbereich der Keimzentren, vereinzelt interfollikulär. In der CD15-Färbung sieht man neutrophile Granulozyten, die verstreut nachweisbar sind. Keine Markierung von Blasten. In der CD3-Färbung sieht man relativ viele T-Zellen auch intragerminal. Kräftig entwickelte TZonen.

In der bcl2-Färbung werden die Follikel ausgespart, die Follikelmantelzonen werden kräftig positiv markiert. Leicht vermehrt histiozytäre Zellen in den Keimzentren als Sternhimmelzellen.

Keine Granulome. Die Plasmazellen sind vermehrt nachweisbar man sieht sie teilweise in den Keimzentren, teilweise interfollikulär und entlang der Trabekel. Hiernach polyklonales Muster für Kappa und Lambda. Einige IgG4-positive Plasmazellen in den Keimzentren. Geringe Vermehrung von IgG4-positiven Zellen auch interfollikulär. In der Ki67- Färbung werden die Follikel kräftig positiv markiert, interfollikulär sieht man einzelne proliferierende Zellen entsprechend den vorherbeschriebenen Blasten.

In der Epstein-Barr-Virus in-situ-Hybridisierung sieht man keine EBV-positiven Zellen.

Fall 01-6

P 1014/16

Klinische Angaben:

B., H., 56 J, ?

Zustand nach Lymphknotenbiopsie 2014, 2015 und aktuell: 7 Knoten wurden entfernt von rechts zervikal, ein Knoten 47 mm mit etwas auffälliger markiger Schnittfläche.

Mikroskopischer Befund:

histologische Veränderungen mit 2 wesentlichen Aspekten:

Ad1 Man sieht eine folliculäre Hyperplasie mit lebhaftem Sternhimmelbild der Follikel. Abgrenzbare Follikelmantelzonen. Mehrere progressiv transformierte Follikel. Epitheloidzellgrüppchen im Randbereich der Follikel/im Übergangsbereich zu den T-Zonen oder zur Pulpa. Immer wieder sieht man blastäre Zellen, die man nicht sicher zuordnen kann. Sie sind zwar auffällig, aber sie entsprechen häufig nicht den typischen LP-Zellen, einzelne wiederum könnten passen.

Man sieht eine erhöhte Vaskularisation in der T-Zone, die Gefäße sind aber nicht auffällig verzweigt. Zudem kommen gelegentlich dort auch Plasmazellen vor. In einzelnen Abschnitten sieht man auch eine Expansion der T-Zone und der Pulpa und dort vermehrt Epitheloidzellen und wiederum zahlreiche Blasten, dabei fallen aber auch keine echten Hodgkin- oder Sternbergzellen auf. Einzelne Zellen zeigen Nukleolenprominenz und man sieht auch einige eosinophile Granulozyten.

Immunhistochemie und Spezialfärbungen:

Ad 1:

Immunhistochemisch sieht man etwas expandierte, aber immer noch gut abgrenzbare CD20 kräftig positive B-Zonen. Die progressiv transformierten Follikel zeigen etwas vermehrt kleinere B-Zellen und Kolonisation der Follikel mit kleinen B-Zellen.

In der CD5-Färbung sieht man abgrenzbare T-Zonen, vereinzelt auch intragerminal relativ viele T-Zellen, zum Beispiel in den progressiv transformierten Keimzentren. In der OCT2-Färbung werden gelegentlich in den progressiv transformierten Keimzentren Blasten gesehen. Diese sind aber nicht hinreichend auffällig (das Bild sollte an ein Sternhimmelbild erinnern). In der Ki67-Färbung proliferieren die regelhaften Keimzentren kräftig. Man sieht eine Schichtung und in den progressiv transformierten Keimzentren ist die Proliferationsrate erniedrigt. Einzelne etwas größere Blasten sind nachweisbar. In der CD23-Färbung sieht man abgrenzbare FDC in den regelhaften Follikeln. Stellenweise verbreiterte Mantelzonen. Fokaler Verlust von FDC in den progressiv transformierten Follikeln. Dort vermehrt Mantelzonenzellen. In der CD57-Färbung sieht man vermehrt NK-/T-Zellen in den progressiv transformierten Follikeln, etwas vermehrt solche in einzelnen Keimzentren. Keine auffälligen NK-/T-Rosetten um Blasten. In der PD1- Färbung sieht man etwas vermehrt germinale T-Zellen in den progressiv transformierten Follikeln. Vereinzelt kommen auch PD1-positive Rosetten vor um Blasten. Nur vereinzelt sieht man Granulozyten in der Chloracetatesterase-Färbung. Etwas vermehrt Mastzellen entlang der Trabekel und Sinus. In der Chloracetatesterase-Färbung etwas vermehrt Granulozyten. Diese sieht man vor allem in Abschnitten mit einer monozytoiden B-Zell-Reaktion. Hier sieht man auch etwas verbreiterte T-Zonen mit einer Vermehrung von CD30-positiven Blasten. Keine Hodgkin- oder Sternbergblasten, aber aktivierte lymphatische Zellen. In der CD15-Färbung werden die neutrophilen Granulozyten markiert, keine Markierung von Blasten. In der PGM1-Färbung sieht man vermehrt histiozytäre Zellen in den Keimzentren (Sternhimmelmakrophagen). Weiterhin Epitheloidzellgrüppchen und vermehrt Histozyten und einzelne Riesenzellen in den T-Zonen. Manchmal sieht man kleinere Epitheloidzellgrüppchen jenseits der verbreiterten Mantelzonen, ein Bild,