



# INDOLENTE LYMPHOME –

---

## MÖGLICHE KRANKHEITS- MANIFESTATIONEN

**WLAD - 12th World Lymphoma Awareness Day**

**Patientensymposium 2015**

Dr. med. Max Solenthaler, Leitender Arzt Hämatologie, Spital STS AG

Samstag, 12.9.2015, Congress Hotel Seepark, Thun

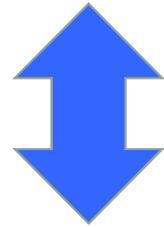
# ÜBERBLICK

## **Indolente B-Zell-Lymphome:**

*Synonym: Niedrigmaligne Lymphome*

- Folikuläres Lymphom
- Marginalzonen-Lymphom
- Mantelzell-Lymphom, indolente Form
- Kleinlymphozytisches Lymphom/chronische lymphatische Leukämie
- Waldenström-Makroglobulinämie
- Weitere

# Das Lymphsystem



# Das Immunsystem



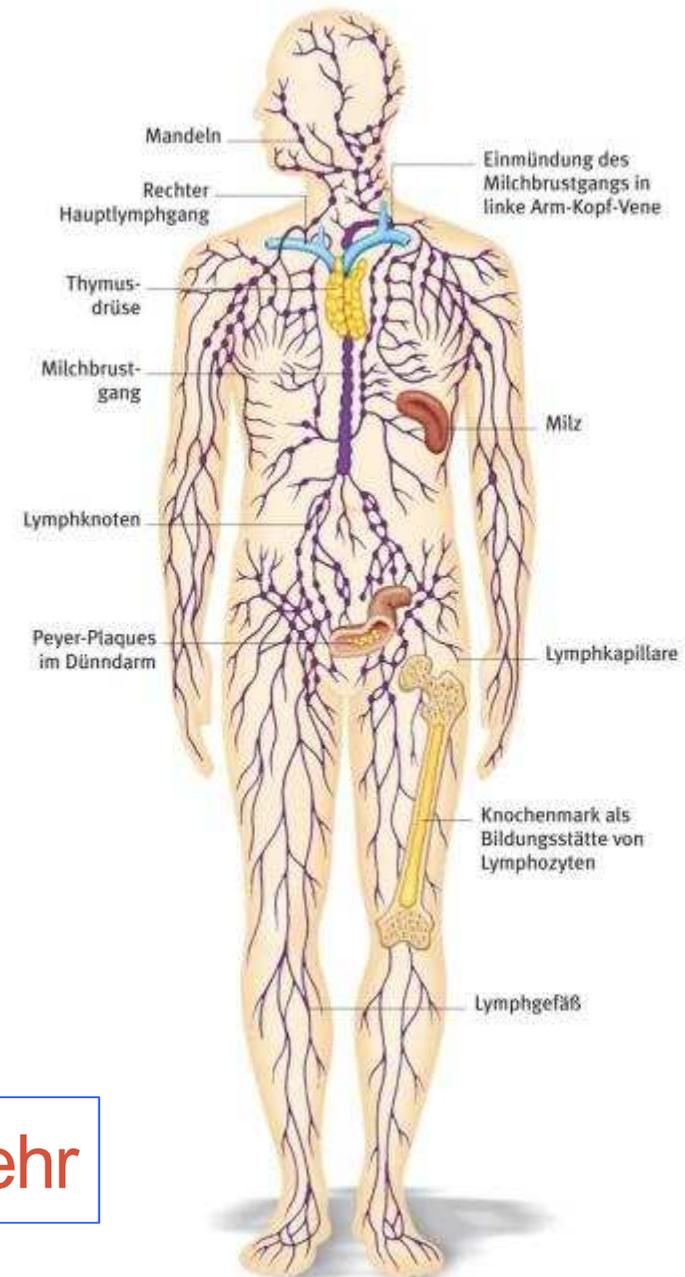
Erkennung  
eigen-gesund / fremd-krank



Infektabwehr

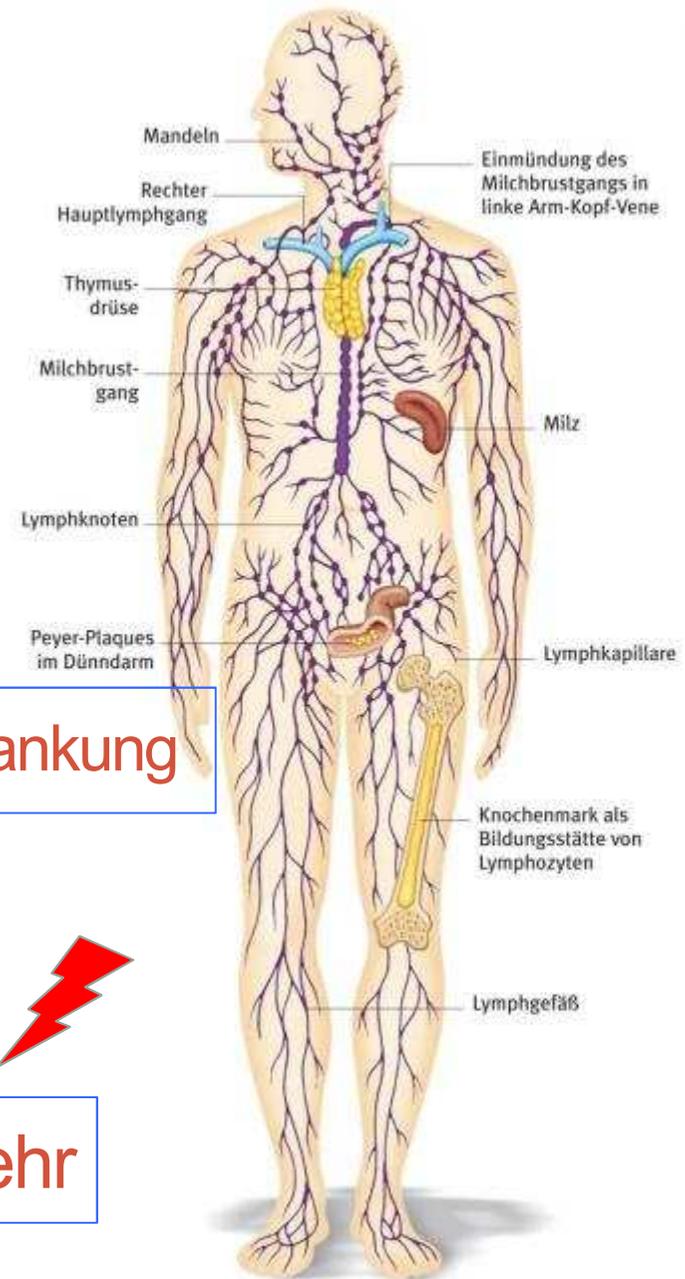
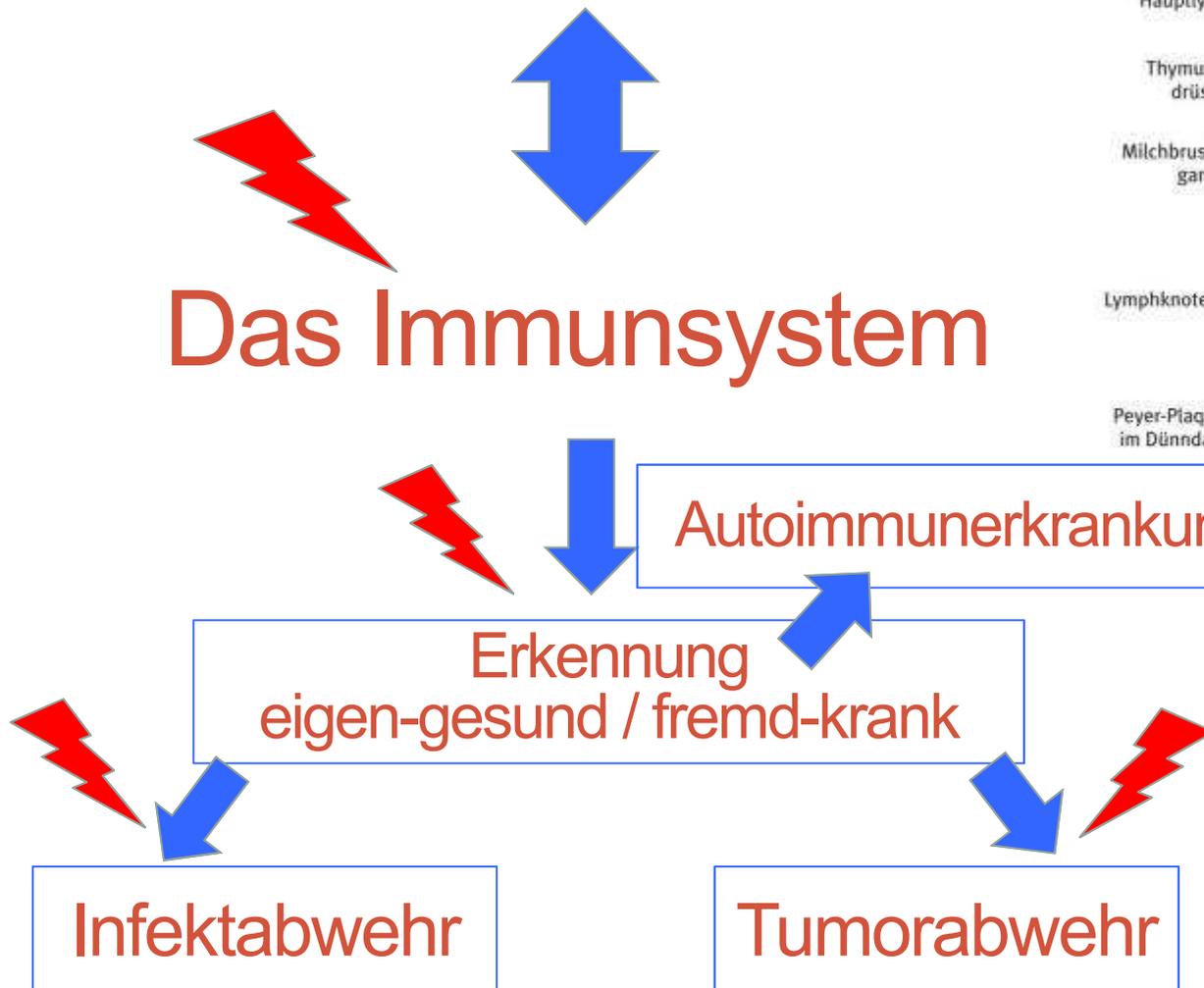


Tumorabwehr



# Malignes Lymphom

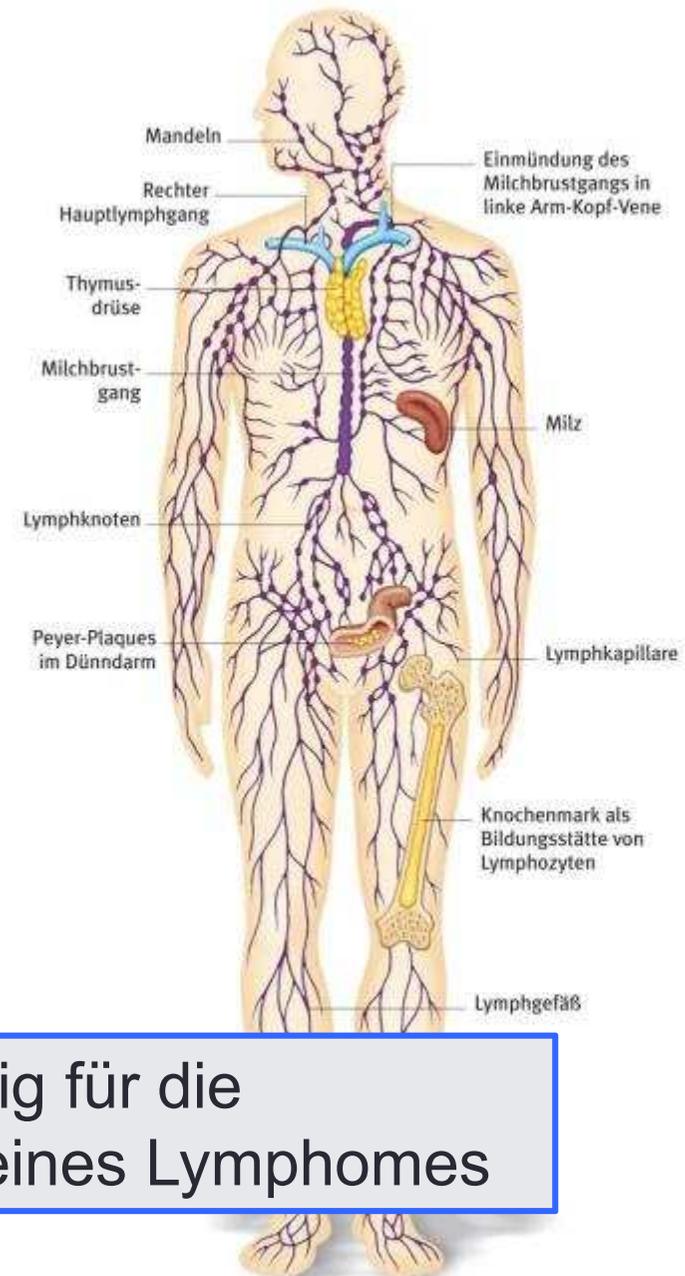
## Das Immunsystem



# Das Lymphsystem

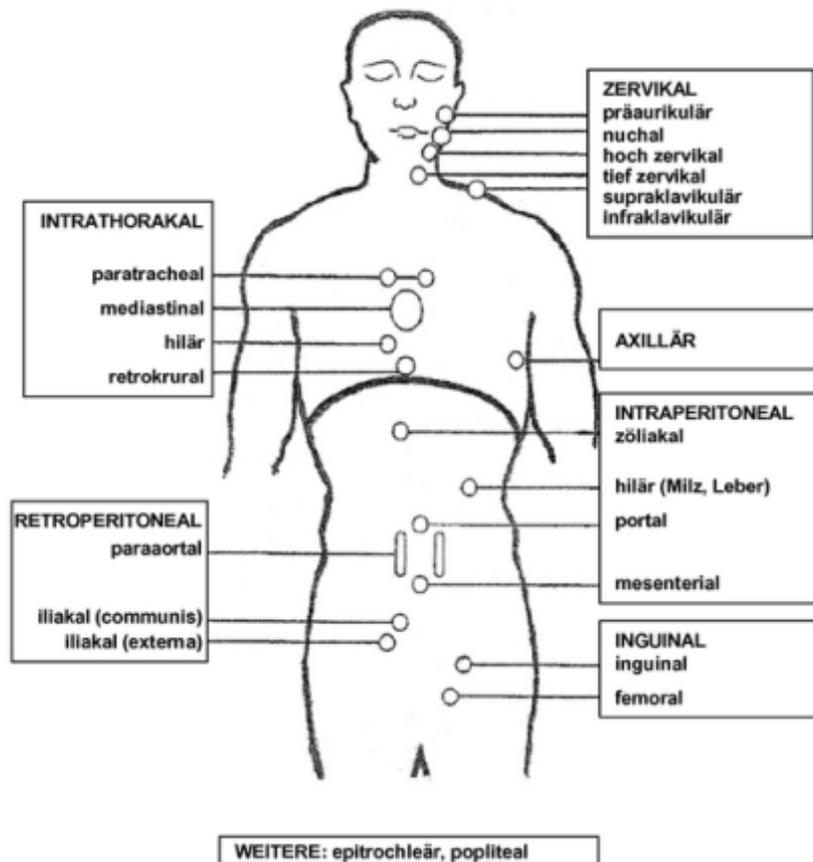
## Lymphome:

- Vermehrung in / Vergrößerung von folgenden Organen:
  - Lymphknoten
  - Milz
  - Leber
  - Knochenmark mit/ohne Ausschwemmung von Lymphomzellen ins Blut
  - Schleimhäuten (z.B. Rachen, Magen, Darm)
  - Thymus
  - Haut



**Befallmuster:** wichtig für die Stadieneinteilung eines Lymphomes

# Stadieneinteilung maligne Lymphome



Anzahl Regionen befallen ?

Oberhalb und unterhalb des Zwerchfelles ?

Befall ausserhalb eines Lymphknotens ( z.B. Knochenmarksbefall) ?

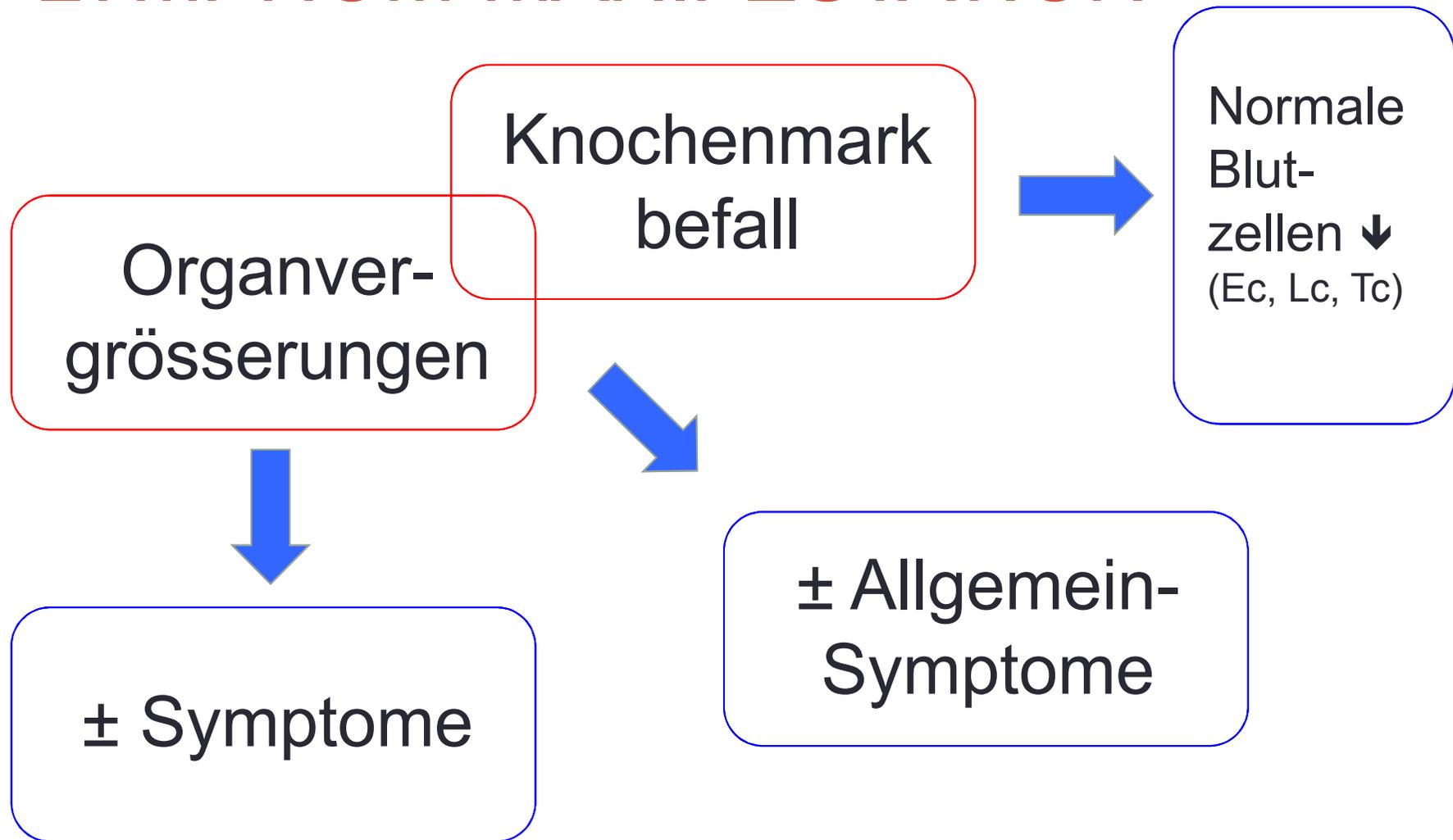
# Stadieneinteilung maligne Lymphome

## Ann-Arbor-Klassifikation:

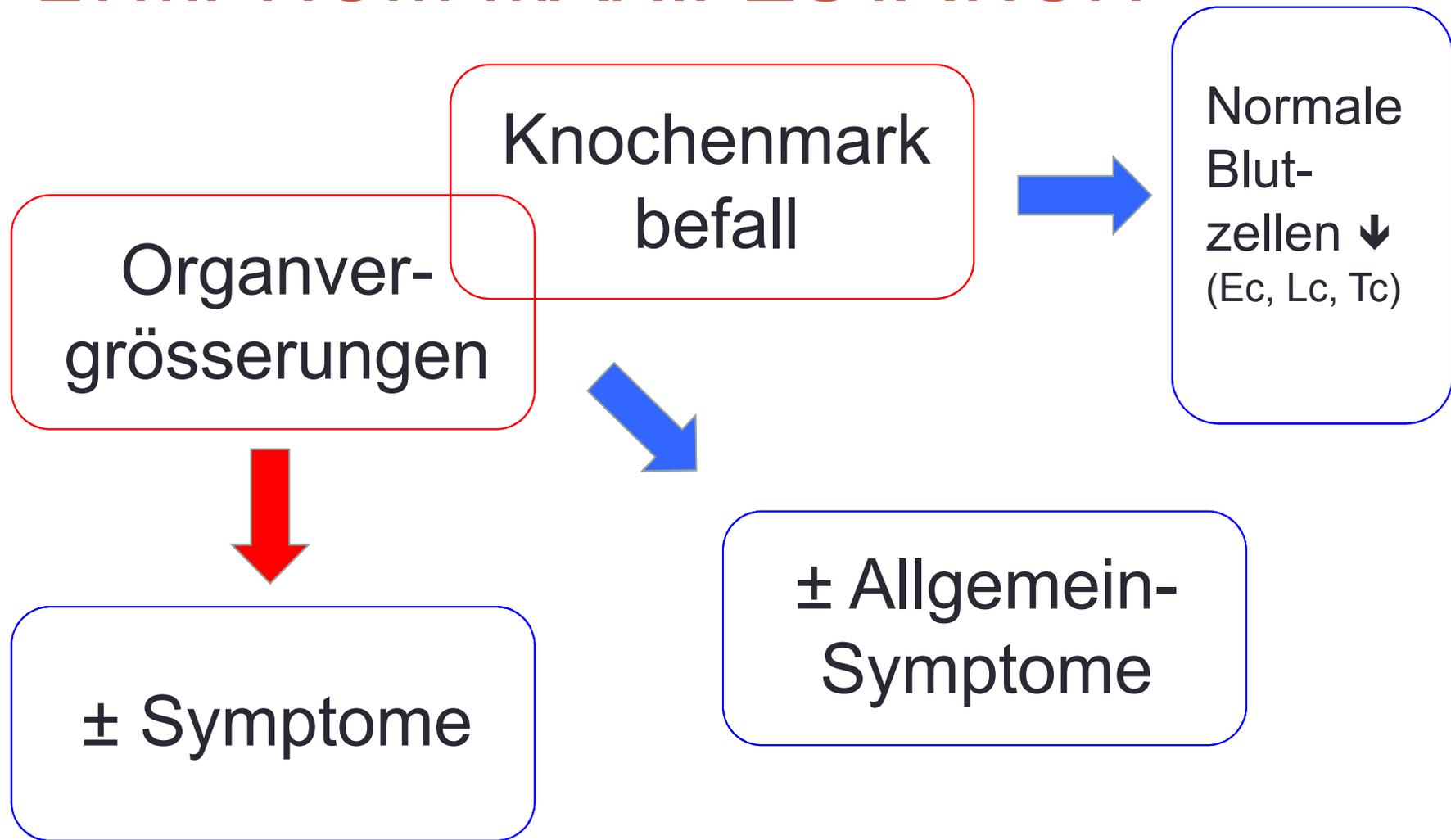
Stadium	Kriterien
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so daß ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
III <sub>1</sub>	subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
III <sub>2</sub>	subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring, Appendix. Zervikale, axilläre oder inguinale Lymphknotenvergrößerungen sowie Leber- oder Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.

# LYMPHOM-MANIFESTATION



# LYMPHOM-MANIFESTATION



# Schmerzlose Lymphknotenvergrößerung



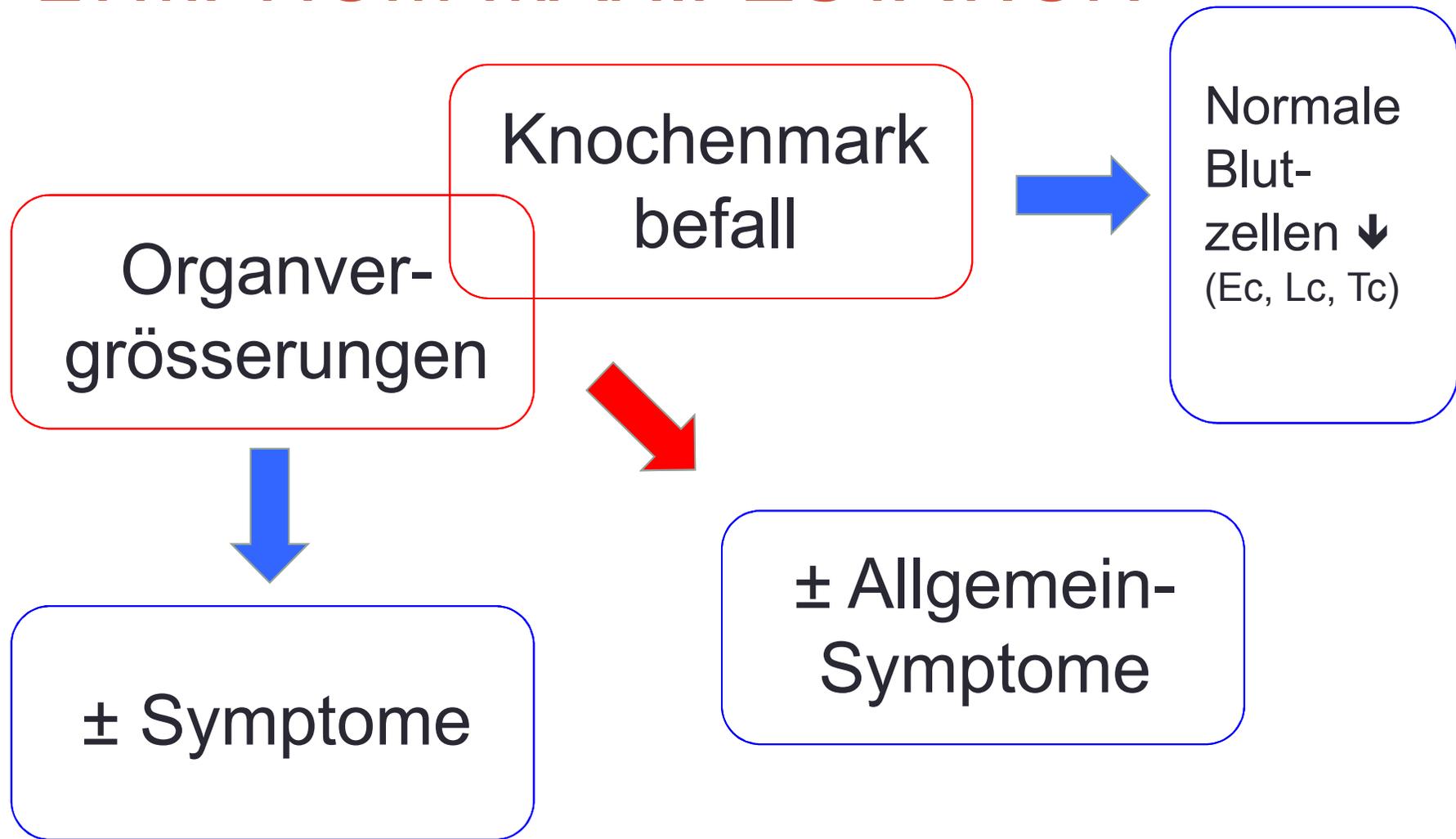
<https://www.onkopedia.com/de/my-onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/>

# Milzvergrößerung (Splénomegalie)

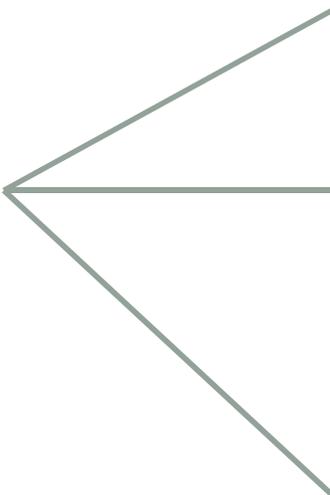


- Schnelles Sättigungsgefühl
- Gewichtsabnahme
- Ev. linksseitige Oberbauchschmerzen

# LYMPHOM-MANIFESTATION



# Allgemeinsymptome

- Müdigkeit
  - „B-Symptome“
  - Konzentrations-  
schwäche
  - Fieber ohne Infekt
  - Fehlender  
Appetit/ungewollter  
Gewichtsverlust
  - Schwitzen
- 

Allgemeinsymptome sind ein Gradmesser, wie sich ein Lymphom ausbreitet oder sich bereits ausgebreitet hat

# Stadieneinteilung: zusätzlich Angabe ohne / mit Symptomen (A / B)

Ann-Arbor-Klassifikation:

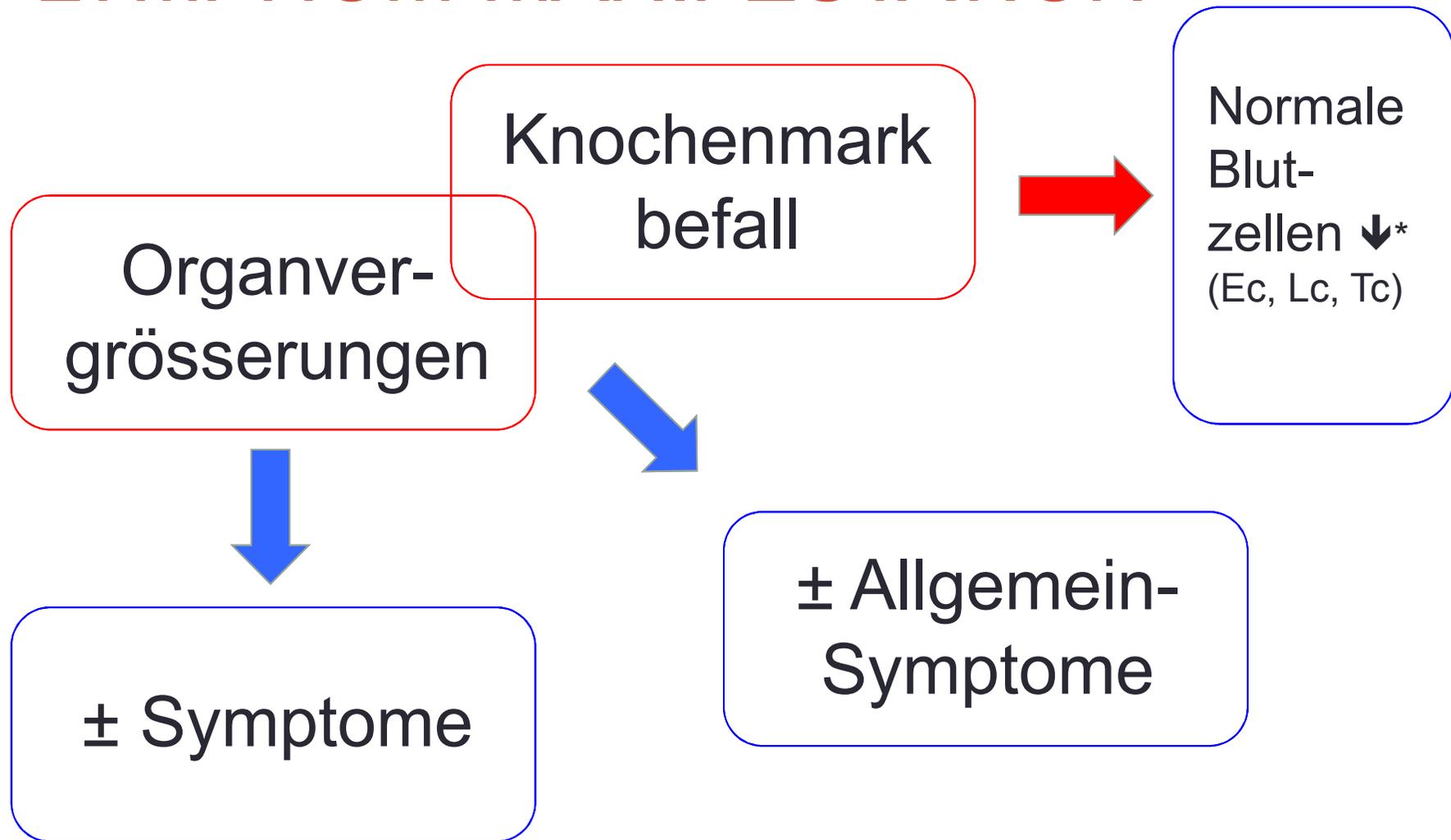
Stadium	Kriterien
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, so daß ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
III <sub>1</sub>	subphrenische Lokalisation, beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam
III <sub>2</sub>	subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und/oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam
IV	disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

Zum lymphatischen Gewebe gehören: Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyerscher Rachenring, Appendix, Zervikale, axilläre oder inguinale Lymphknotenvergrößerungen sowie Leber- oder Milzvergrößerungen gelten als je eine Region.

Die Stadien erhalten den Zusatz „A“ bei Fehlen, „B“ bei Vorliegen von

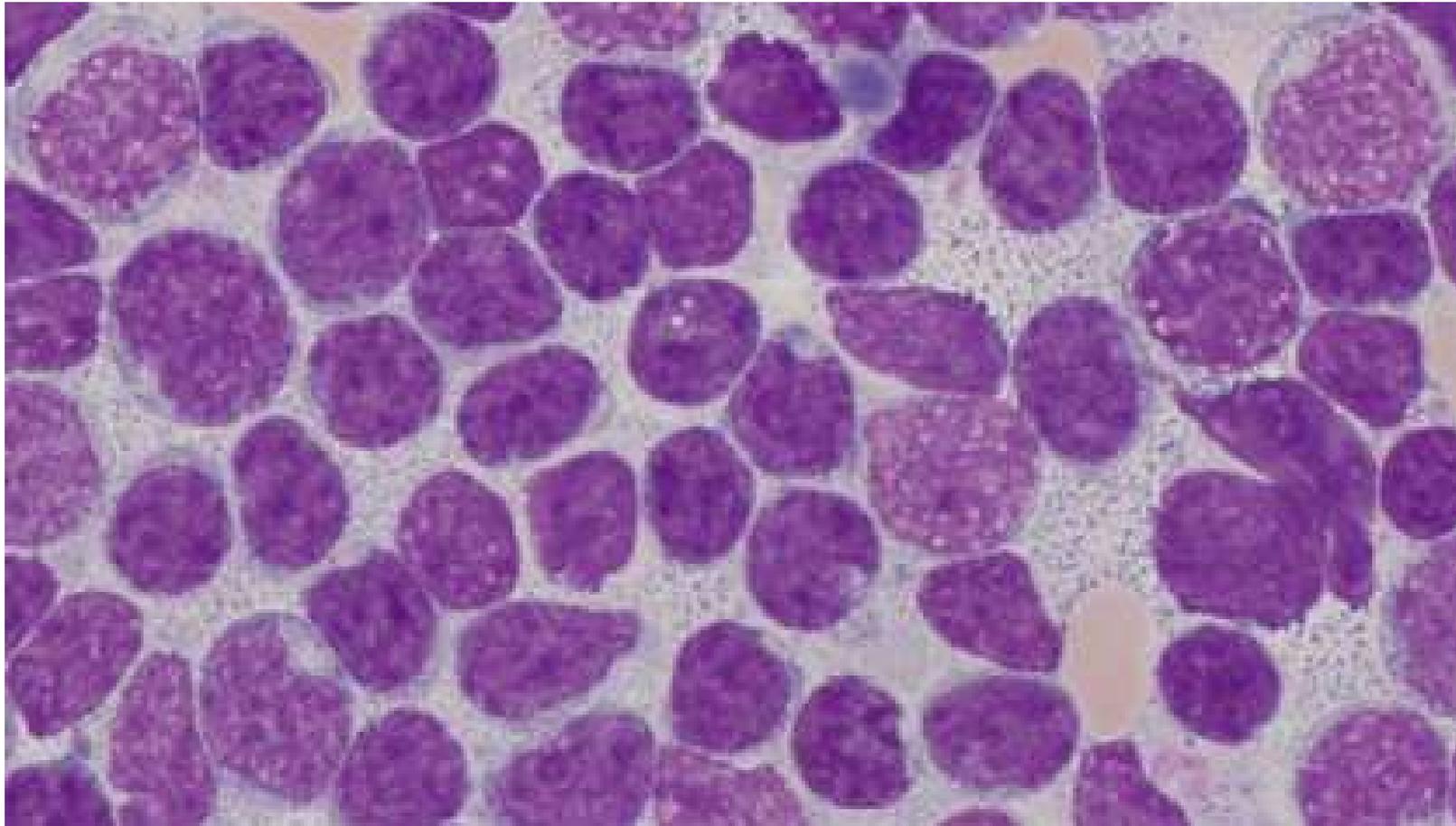
- nicht erklärbares Fieber > 38°C
- nicht erklärbares Nachtschweiß
- nicht erklärbarer Gewichtsverlust (> 10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten)

# LYMPHOM-MANIFESTATION



\* Mit oder ohne Ausschwemmung von Lymphomzellen ins Blut (Leukämie)

# Lymphomzellen im Knochenmark



# FOLGEN FÜR NORMALE BLUTZELLEN:

- Rote Blutkörperchen ↓ (Erythrozyten = Ec) ➤ **Anämie** (Blutarmut)
- Weisse Blutkörperchen ↓ (Leukozyten = Lc) ➤ **Leukopenie / Neutropenie** (Mangel an weissen Blutkörperchen)
- Blutplättchen ↓ (Thrombozyten = Tc) ➤ **Thrombozytopenie** (Blutplättchenmangel)

# SYMPTOME DURCH BLUTZELLEN ↓



➤ **Anämie** (Blutarmut): Organe erhalten zu wenig Sauerstoff: eingeschränkte Leistungsfähigkeit verschiedener Organe

➤ **Leukopenie / Neutropenie** (Mangel an weissen Blutkörperchen): vermehrte Infektanfälligkeit

➤ **Thrombozytopenie** (Blutplättchenmangel): Blutungsneigung

# Indolente B-Zell-Lymphome

## Rote Blutkörperchen ↓:

- Schwäche
- Vermehrte Müdigkeit  
Konzentrationsstörungen
- Atemnot bei  
Anstrengung
- Schnelles Kältegefühl
- Pochen in den Ohren

## Gesunde weisse Blutkörperchen ↓:

- Vermehrte Infektionen
- Vermehrter Antibiotika-  
verbrauch
- Lungenschädigung  
durch gehäufte Infekte  
bei Lungenerkrankung
- Häufiger Gürtelrose

## Blutplättchen ↓:

- Vermehrt Blutergüsse  
der Haut bei  
Bagatellen
- Flohstichartige  
Hautblutungen
- Nasenbluten häufiger,  
stärker und länger
- Aspirin oder  
Schmerzmittel  
verstärken Symptome

# SYMPTOME DURCH GESTÖRTE IMMUNSYSTEM

➤ **Immunschwäche:**

häufig durch zu wenig  
Antikörper

➤ **Überaktives Immunsystem;**

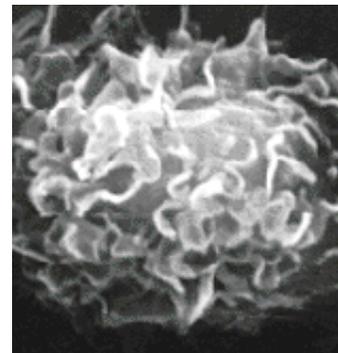
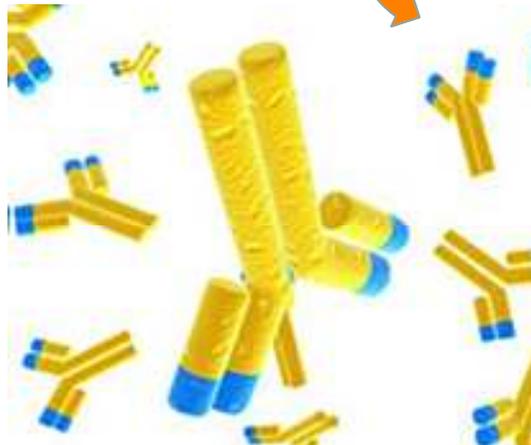
kann sich gegen einem  
selber: z.B. Autoantikörper  
richten



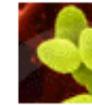
Manchmal beides  
gleichzeitig !

# SYMPTOME DURCH GESTÖRTE IMMUNSYSTEM

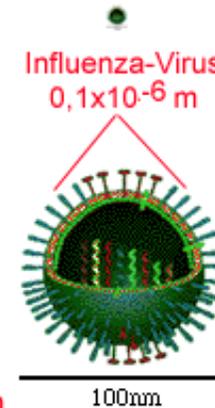
- **Immunschwäche:**  
häufig durch **zu wenig**  
**Antikörper**



Lymphozyt  
 $7 \times 10^{-6}$  m

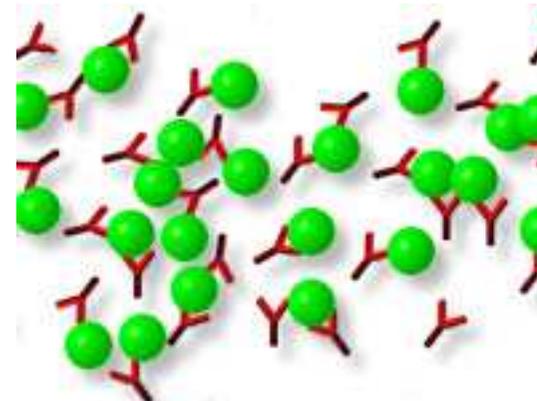


Staphylococcus  
epidermidis  
 $0,5 \times 10^{-6}$  m



Influenza-Virus  
 $0,1 \times 10^{-6}$  m

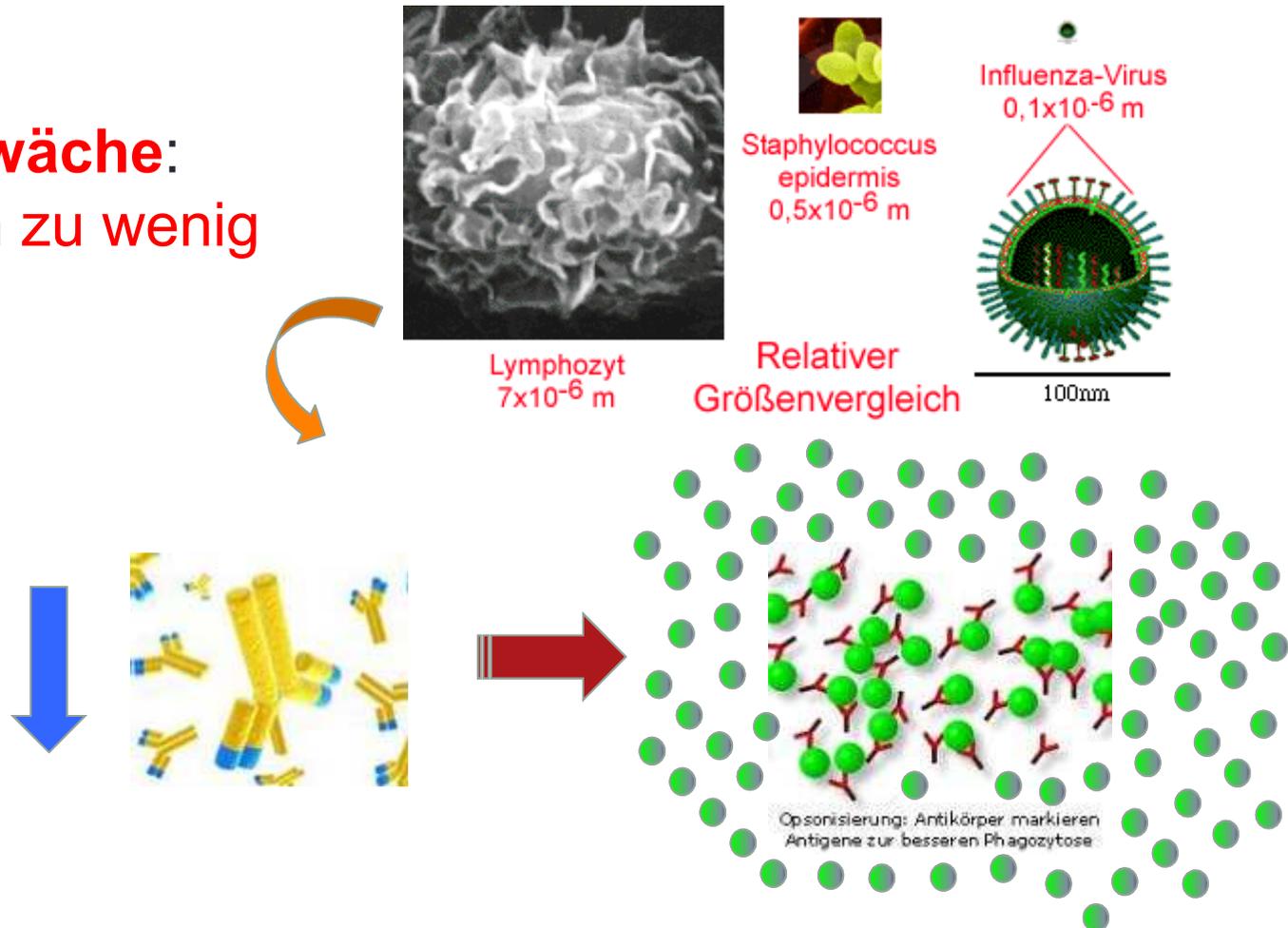
Relativer  
Größenvergleich



Opsonisierung: Antikörper markieren  
Antigene zur besseren Phagozytose

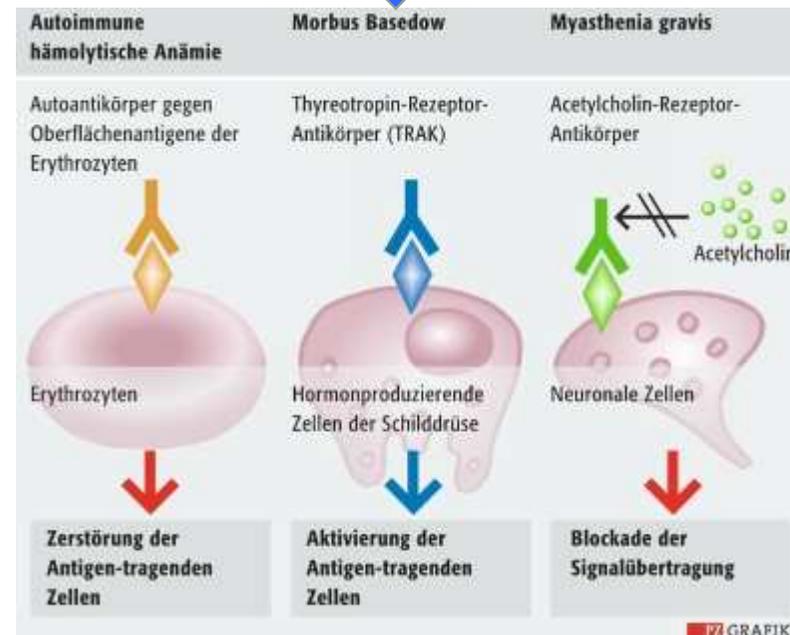
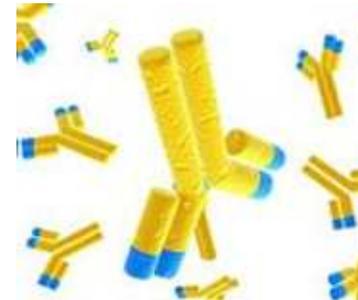
# SYMPTOME DURCH GESTÖRTE IMMUNSYSTEM

- **Immunschwäche:**  
häufig durch **zu wenig**  
**Antikörper**



# SYMPTOME DURCH GESTÖRTE IMMUNSYSTEM

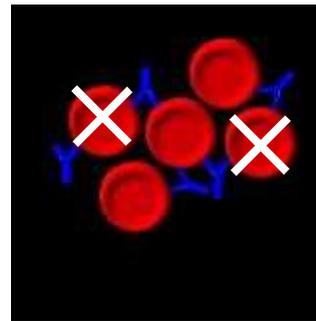
- **Immunschwäche:**  
häufig durch zu wenig  
Antikörper
- **Überaktives  
Immunsystem;** richtet sich  
gegen einem selber: **z.B.**  
**Autoantikörper**



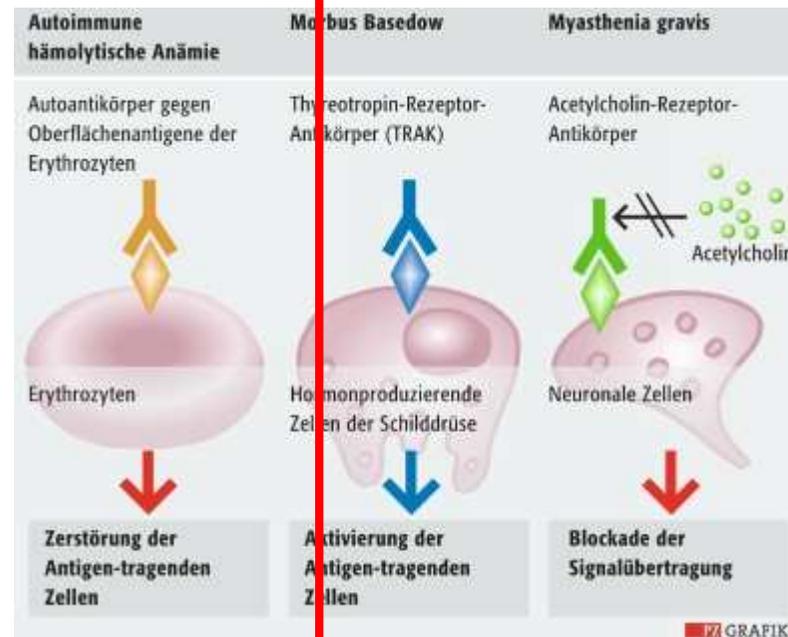
# SYMPTOME DURCH GESTÖRTES IMMUNSYSTEM

➤ **Immunschwäche:**  
häufig durch zu wenig Antikörper

- **Überaktives Immunsystem;** richtet sich gegen einem selber:  
**Autoantikörper**



➤ **Zerstörung von roten Blutkörperchen durch Autoantikörper (= Autoimmun-hämolyse)**



# Indolente B-Zell-Lymphome

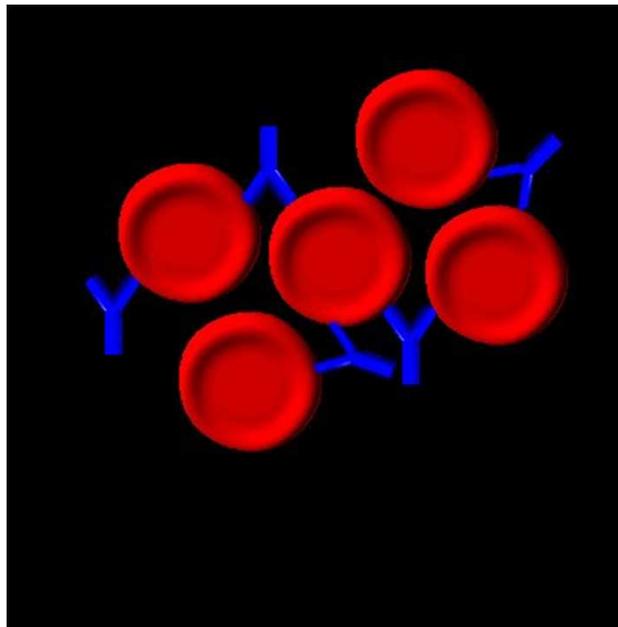
## Mögliche Autoimmunphänomene (z.T. sehr selten):

- Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA): **Hämoglobin** ↓
- Autoimmunthrombozytopenie (ITP): **Thrombozyten** ↓
- Kälteagglutinine: **Rote Blutkörperchen verklumpen in Gefäßen**
- Lupus Antikoagulans: **Gerinnselformung in Gefäßen, z.B. Venen**
- Erworbenes von Willebrandfaktormangel: **Blutungsneigung**
- Angioödem bei C1-Esterase-Inhibitormangel: **Plötzliche Haut- und Schleimhautschwellungen**
- Neuropathie (demyelinisierende Polyneuropathie, Radikulopathie, axonale multiple Mononeuropathie etc.): **Nervenstörungen (Gefühlsstörungen, Muskelschwäche)**

# BEISPIEL MORBUS WALDENSTRÖM

- Synonym: Waldenström Makroglobulinämie nach WHO Einteilung 2008 (**WM**)

Lymphomzellen produzieren krankes Immunglobulin M (Paraprotein Typ IgM) mit sog. Kälteaagglutinineigenschaft, welches als **zu Verklumpung roter Blutkörperchen** führt mit **Durchblutungsstörungen an Kälte-exponierten Stellen**:



# BEISPIEL MORBUS WALDENSTRÖM

- Synonym: Waldenström Makroglobulinämie nach WHO Einteilung 2008 (**WM**)

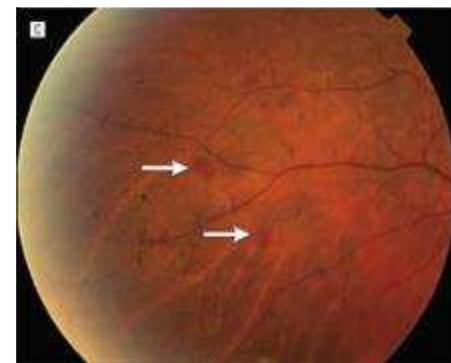
Lymphomzellen produzieren krankes Immunglobulin M (Paraprotein Typ IgM), welches bei hoher Konzentration zu **Dickflüssigkeit des Blutes** führt mit **Anschwellung der Netzhautvenen** und **ev. Netzhautblutungen**:



Normale Netzhaut



Geschwollene  
Netzhautvenen



Netzhautblutungen

# Akutes Hyperviskositätssyndrom (Dickflüssigkeitssyndrom) bei Morbus Waldenström

- **Stark erhöhtes krankes IgM kann zu einem Notfall werden:**

➔ Kopfschmerzen,  
Sehstörungen,  
Schläfrigkeit bis Coma,  
Hörstörungen,  
Blutungen,  
Durchblutungsstörungen  
der Arme und Beine



## Plasmapherese (Serumwäsche)

Nur in Kombination mit  
anschliessender Lymphom-  
Therapie sinnvoll

# WELCHE ZUSATZMASSNAHMEN ?

- Ohne Behandlung des Lymphomes geht es meistens nicht !

Problem	Kurzfristig	Langfristig
Blutarmut (Anämie)	Bluttransfusionen	Therapieansprechen
	Ev. Folsäure	Therapieansprechen
	Ev. Wachstumsfaktoren für rote Blutkörperchen	Therapieansprechen
Blutplättchenarmut (Thrombozytopenie)	Bei sehr tiefen Werten Blutplättchentransfusion	Therapieansprechen
Mangel an gesunden weissen Zellen (Neutrophile und Lymphozyten)	Nicht ersetzbar! Bei Infektionen: Antibiotika Ev. Wachstumsfaktoren	Immunglobulininfusionen Grippeimpfung
Sehr grosse Milz bei splenischem Lymphom	Ev. operative Milzenfernung	Impfungen gegen bestimmte Bakterien
Untergewicht durch Gewichtsabnahme	Diätberatung/ Zusatznahrung	Therapieansprechen
Autoimmunphänomene	Kortisonpräparate etc.	Therapieansprechen

# ZUSAMMENFASSUNG

Indolente Lymphome verursachen meist in Abhängigkeit des Stadiums der Erkrankung Symptome durch:

- Beschleunigtes Wachstum von Lymphomzellen mit Allgemeinsymptomen wie Müdigkeit, Leistungsintoleranz, nächtliches Schwitzen und Gewichtsabnahme
- Verdrängung normaler Knochenmarkszellen mit entsprechend Mangel an normalen Blutzellen und den Folgen davon
- Störung des Immunsystems mit geschwächter Abwehr oder überaktivem Immunsystem durch Autoantikörper, in erster Linie gegen Blutzellen (Verstärkung des Mangels!)
- (eher selten) Raumverdrängungseffekte durch Organvergrößerungen (grosse Lymphome, sehr grosse Milz)
- Die Behandlung besteht aus Lymphomtherapie und/oder unterstützenden Massnahmen