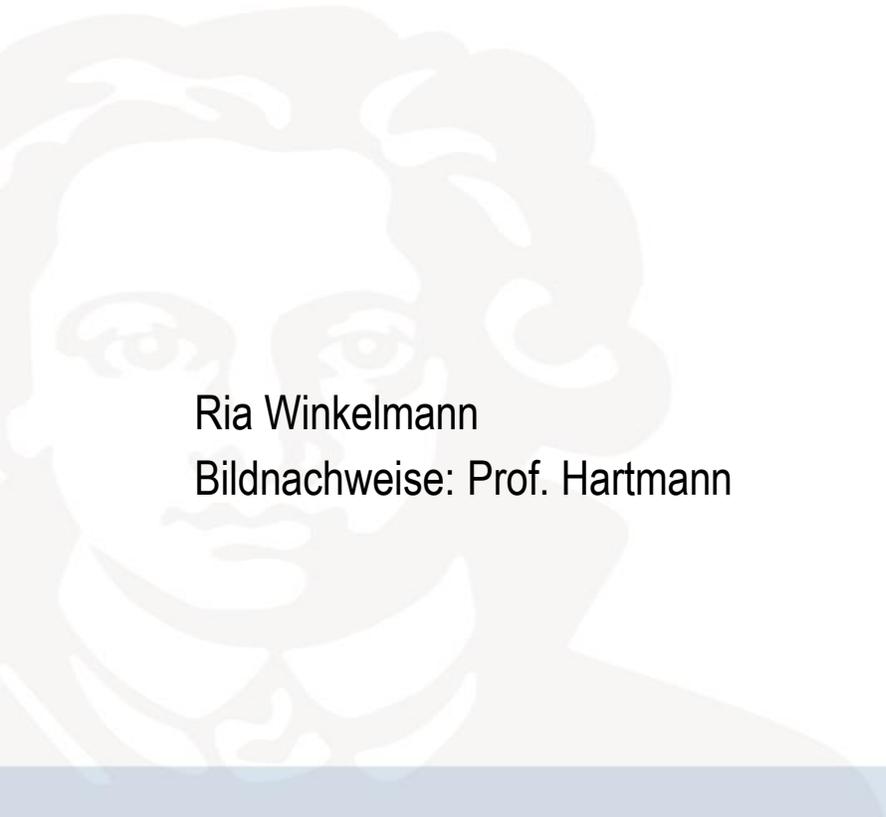


Benigne Lymphknotenvergrößerungen

Ria Winkelmann

Bildnachweise: Prof. Hartmann



Gliederung

Das Immunsystem

- B-Zell Rezeptor

- Fragmentlängenanalyse

Anatomie des Lymphknotens, Immunhistochemie

Reaktive Vergrößerungen von Lymphknoten

- Lymphadenitis mit folliculärer Hyperplasie

- Progressiv transformierte Keimzentren (PTGC)

- IgG4-assoziierte Lymphadenopathien

- HIV-Erstinfektionen und Lymphknotenveränderungen

- Piringer-Lymphadenitis

- Granulomatöse Lymphadenitis

- Infektiöse Mononukleose

- Stimulation der Parakortikalregion bei dermatopathischer Lymphadenitis

- Weitere reaktive Befunde

Immunsystem: Überblick

Immunsystem schützt den Menschen nach außen vor seiner Umwelt, nach innen vor Krankheitserregern wie Bakterien und Viren sowie auch vor Tumorzellen

Ca. 600 Lymphknoten im Menschen als Bestandteil des dezentralen Immunsystems

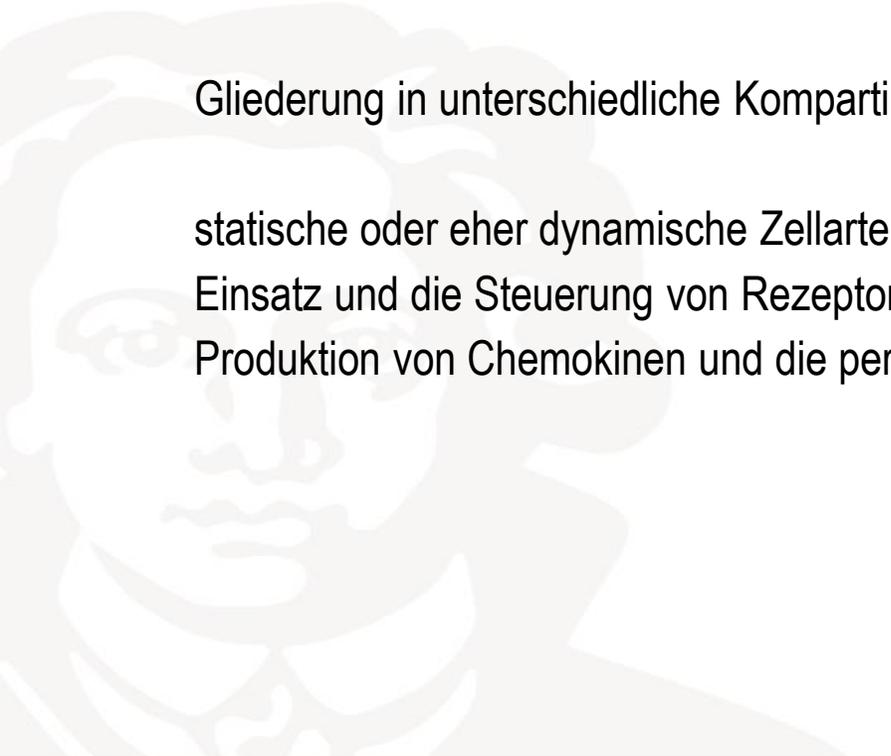
Polarisation des Immunsystems in ein T-Zell- und B-Zell-System

Gliederung in unterschiedliche Kompartimente

statische oder eher dynamische Zellarten

Einsatz und die Steuerung von Rezeptoren

Produktion von Chemokinen und die permanente Überwachung und Qualitätskontrolle des Systems durch Checkpoints



Aktivierung und Differenzierung von B-Zellen

1. Erkennung des Antigens

- Naive B-Zellen erkennen und internalisieren Antigene über den B-Zell-Rezeptor (BCR) - Naive B-Zellen zirkulieren im Blut- und Lymphsystem sowie in sekundären lymphatischen Organen.
- Antigenfragmente werden durch den MHC-II-Komplex auf der Zelloberfläche präsentiert.

2. Aktivierung durch T-Helferzellen

- T-Helferzellen (TH) erkennen den Antigen-MHC-II-Komplex.
- Aktivierung der B-Zellen erfolgt durch gekoppelte Erkennung und Signalgebung.

3. Klonale Expansion

- Aktivierte B-Zellen proliferieren im primären Fokus (Grenze B- und T-Zell-Zone).
- Einige B-Zellen differenzieren in antikörperbildende Plasmazellen.

4. Bildung von Keimzentren (Germinal Centers)

- B-Zellen und T-Helferzellen migrieren in **primäre Lymphfollikel**.
- Keimzentren entstehen: Hauptquelle für Gedächtnis-B-Zellen und langlebige Plasmazellen.

Klassenwechsel und B-Zell-Differenzierung

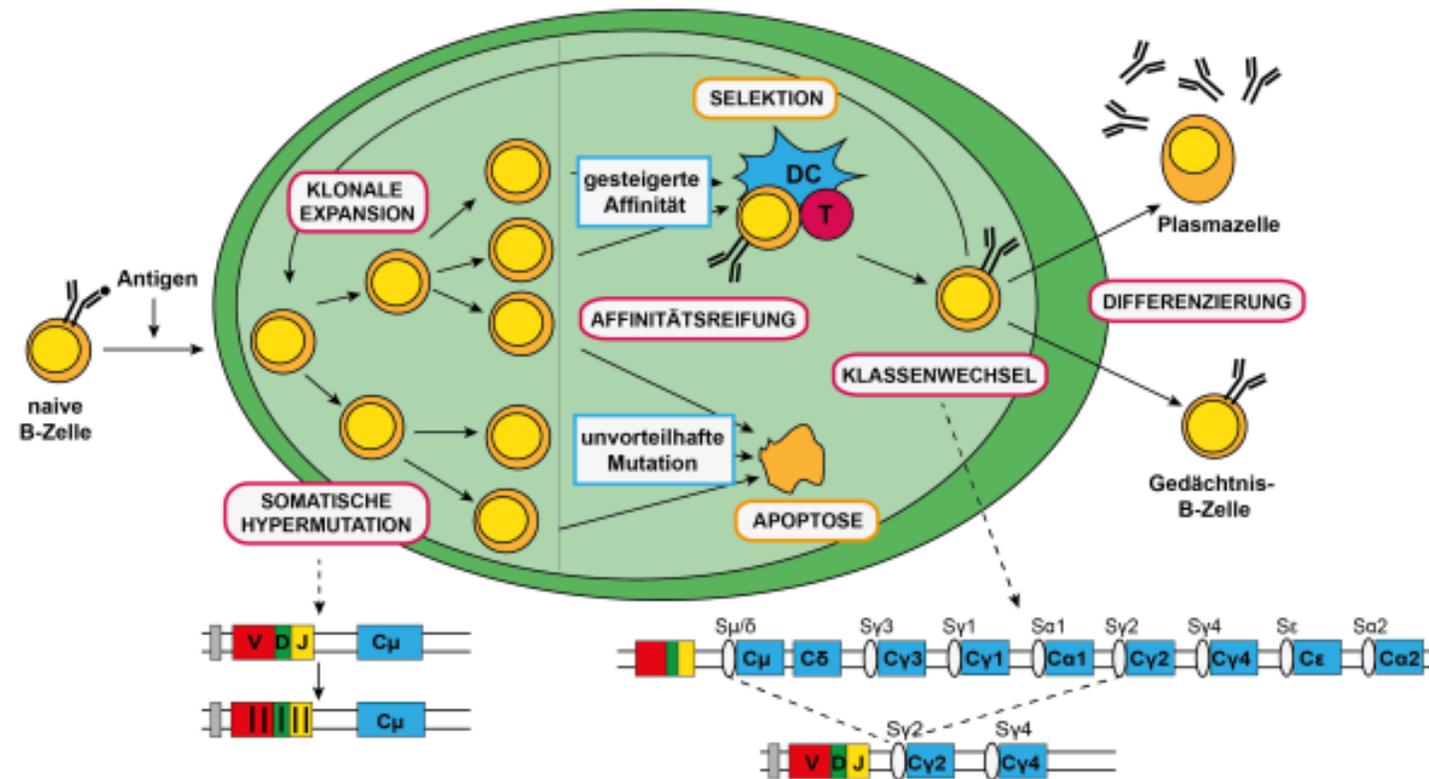


Abb.: 1.2 Keimzentrumsreaktion. Entstehungsweg von Plasma- und Gedächtnis-B-Zellen aus naiven B-Zellen. Dargestellt sind die beiden Zonen des Keimzentrums: in der dunklen Zone findet die somatische Hypermutation statt, in der hellen Zone Affinitätsreifung und Klassenwechsel.

Klassenwechsel (CSR): Irreversible DNA-Rekombination zwischen Schaltregionen (S-Regionen) durch AID (Activation-Induced Deaminase). S μ -Region verbindet sich mit einer stromabwärts gelegenen S-Region (z. B. S γ 3).

Isotypen (z. B. IgG, IgA) unterscheiden sich in ihrer C-Region, die durch Fc-Rezeptoren erkannt wird. Verschiedene Isotypen (z. B. IgG, IgA) ermöglichen

spezifische Effektorfunktionen wie:

- Transport in bestimmte Körperbereiche
- Aktivierung des Komplementsystems

Zentrozyten entwickeln sich zu

- Zentroblasten (weitere Mutationen)
- Plasmazellen (Antikörperproduktion)
- Gedächtnis-B-Zellen (langfristige Immunität).

B-Zell-Rezeptor (BCR) – Struktur und Funktion

Homodimer: Besteht aus 2 schweren (H) und 2 leichten (L) Ketten, verbunden durch Disulfidbindungen.

Variable Region: Bestimmt die Antigen-spezifität, gebildet durch zufällige Auswahl von Gensegmenten.

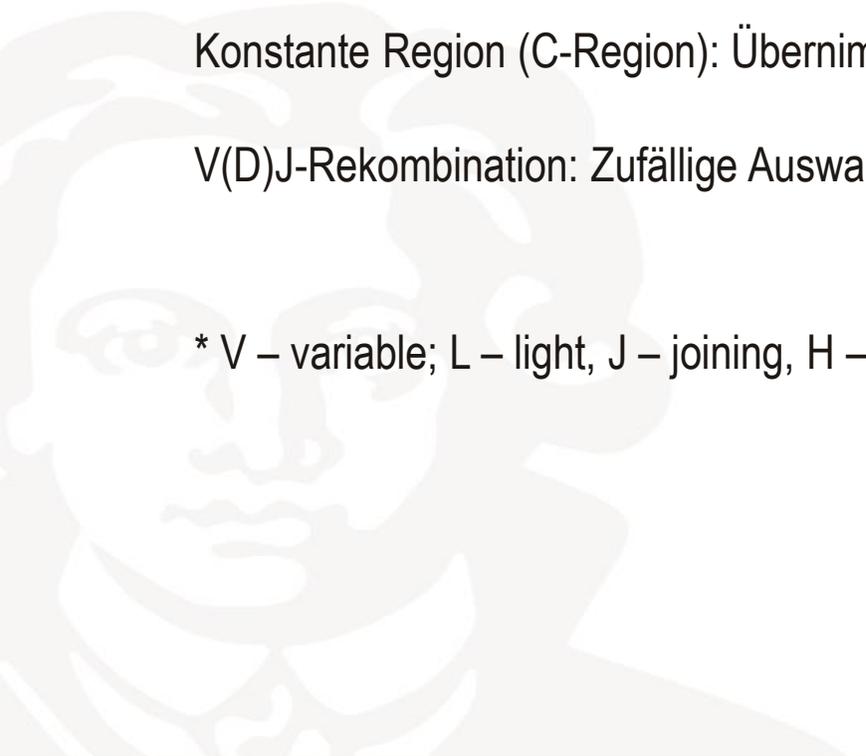
Leichte Kette: Codiert durch V_L - und J_L -Gen-Segmente*.

Schwere Kette: Codiert durch V_H -, D_H -, und J_H -Gen-Segmente*.

Konstante Region (C-Region): Übernimmt die Effektorfunktion (z. B. Aktivierung von Immunzellen).

V(D)J-Rekombination: Zufällige Auswahl und Kombination der Gensegmente sorgt für große Diversität.

* V – variable; L – light, J – joining, H – heavy, D - diversity



Somatische DNA Rekombination

BCR erkennt spezifische Antigene - Aktivierung der B-Zelle und Antikörperproduktion

Umlagerung der Gensegmente in der V(D)J-Region während Reifung der B-Lymphozyten im pro- und prä-B-Zell-Stadium

Der Umlagerungsmechanismus ist eine somatische DNA-Rekombination

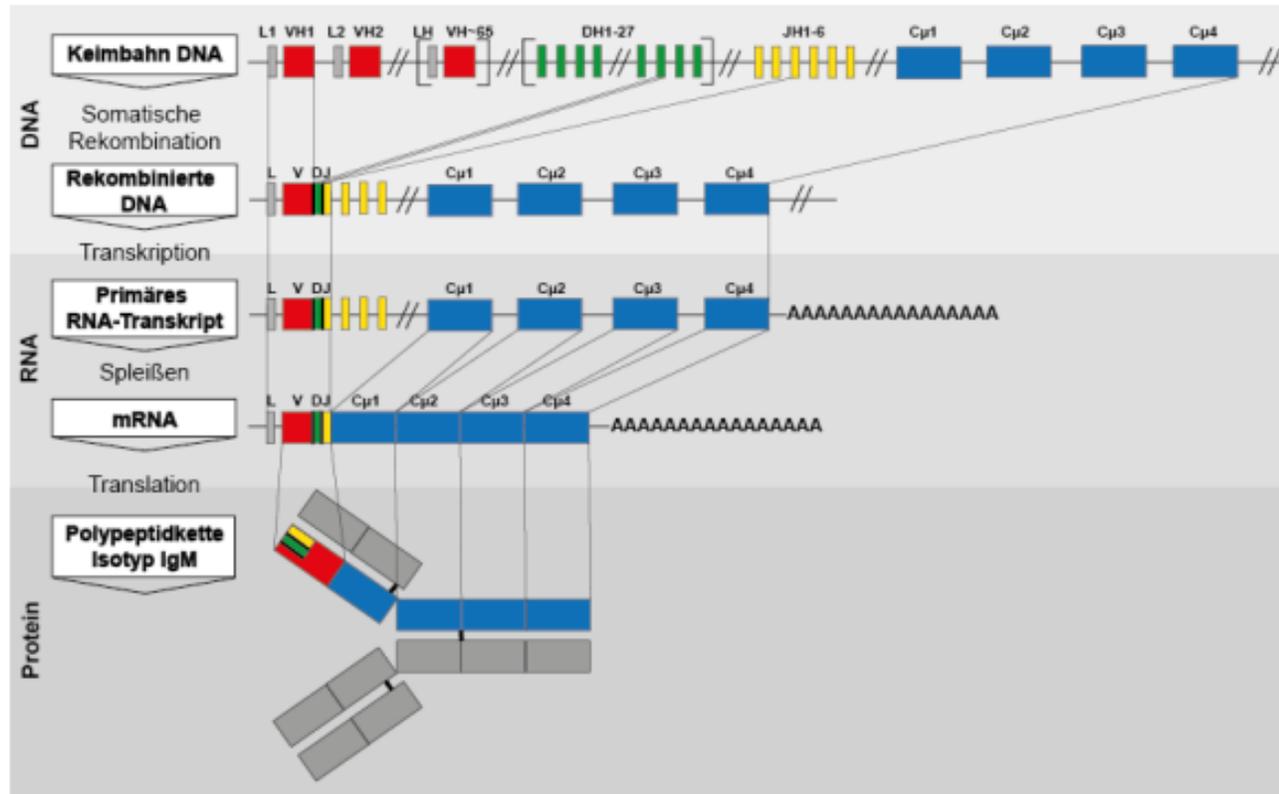
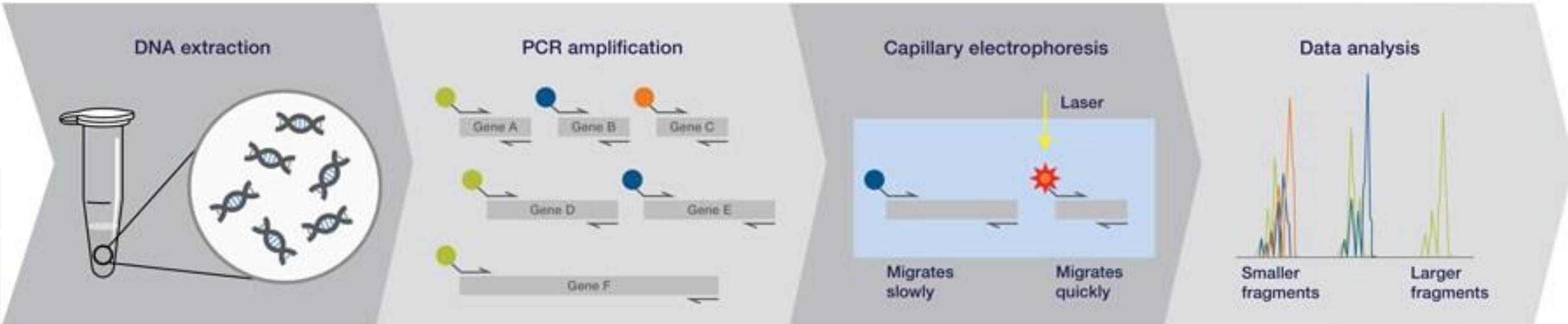


Abb.: 1.1 Expression des B-Zell-Rezeptors. Beginnend mit der somatische Rekombination der Schweren Kette in der Keimbahn. Dargestellt für den Isotyp IgM, Das primäre Transkript wird zur IgM mRNA gespleißt und dann in die schwere Kette des Antikörpers translatiert.

Aus: Komposition und Komplexität humaner Gedächtnis-B-Zell-Populationen In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften in der Medizin durch die Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen Vorgelegt von Stefanie Schweigle de Reynoso aus Frankfurt am Main 2014

Fragmentlängenanalyse



Fragmentlängenanalyse/Klonalitätsbestimmung

Figure 1

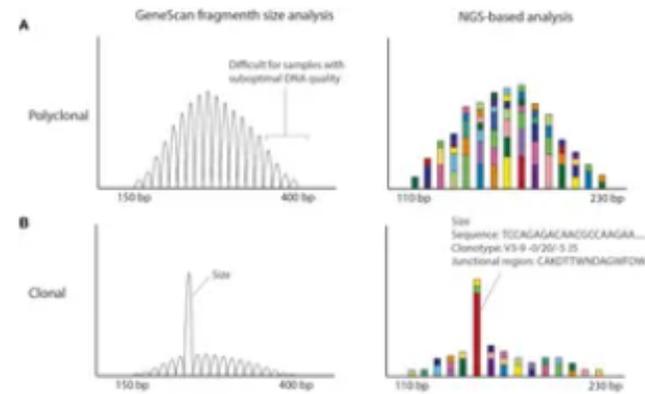


Figure 1 Conventional EuroClonality/BIOMED-2 fragment size vs NGS-amplicon based clonality analysis. **(A)** Polyclonal pattern observed in Genescan and NGS-based analysis. The size of the amplicons is smaller in the NGS-based approach making the technique more suitable for smaller DNA fragments obtained from FFPE material. **(B)** Clonal result (with low polyclonal background). Using GeneScan analysis only the size of the rearrangement is known, whereas with NGS-amplicon based clonality also the nucleotide sequence is obtained. The Bioinformatic program ARResT/Interrogate processes the nucleotide sequences into clonotypes, in which the used V, D and J genes as well as the junctional region in amino acids are defined.

Read the clonotype: Next-generation sequencing-based lymphocyte clonality analysis and perspectives for application in pathology

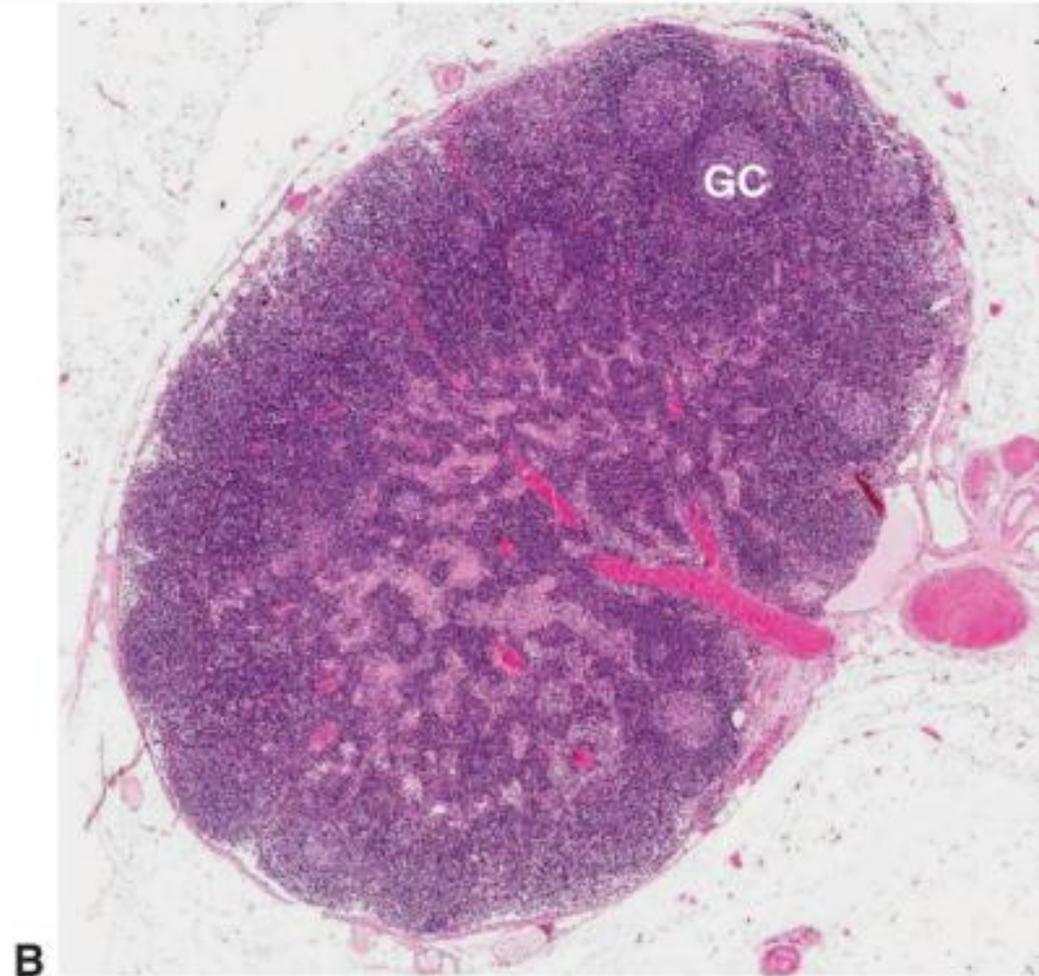
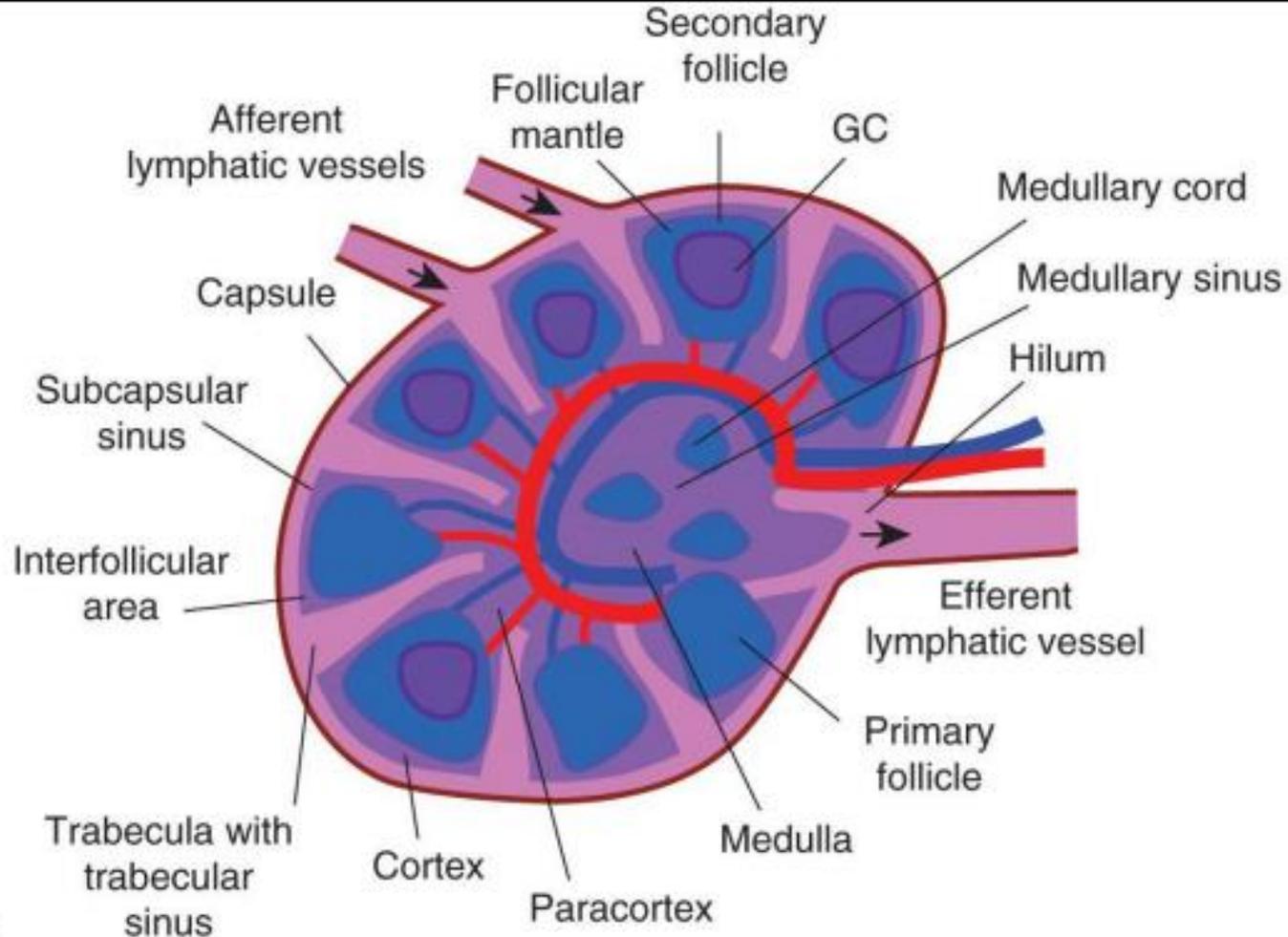
 Patricia J. T. A. Groenen^{1,2*}
 Michiel van den Brand^{1,3}
 Leonie I. Kroeze^{1,2}
 Avital L. Amir¹
 Konnie M. Hebeda¹

¹ Department of Pathology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands

² Radboud Institute for Molecular Life Sciences, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands

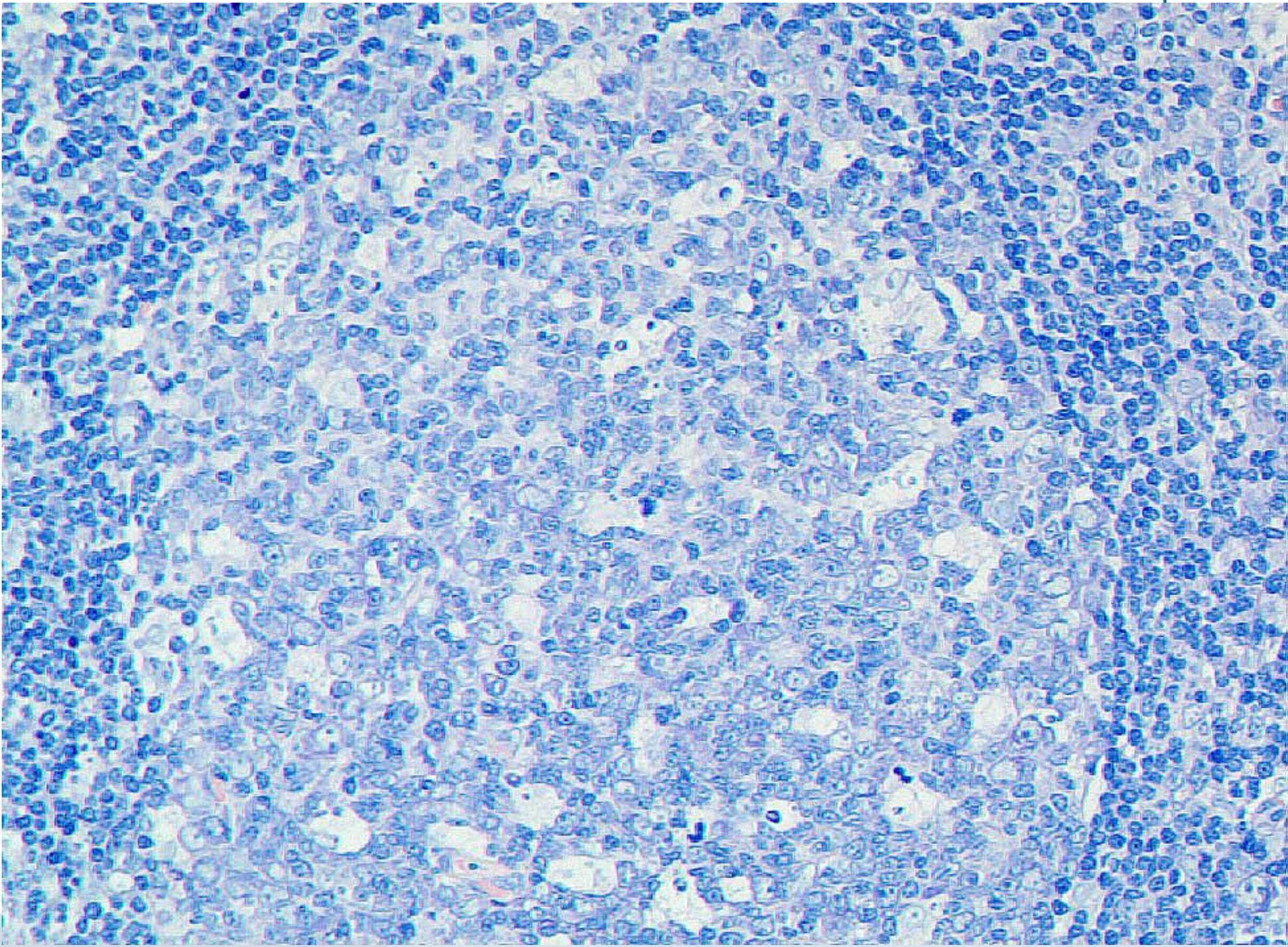
³ Pathology-DNA, Location Rijnstate Hospital, Arnhem, Netherlands

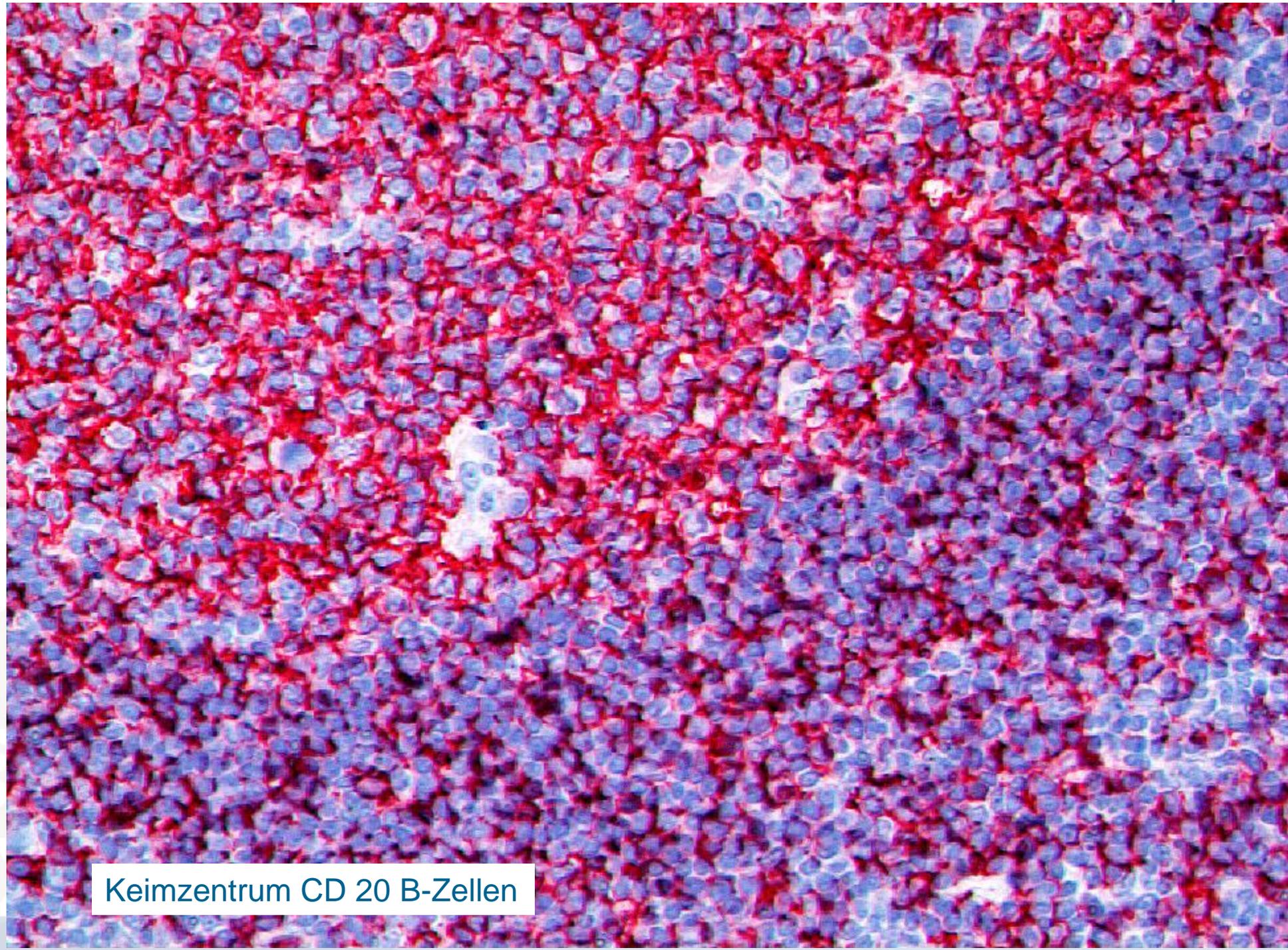
Der „normale“ Lymphknoten



A

B

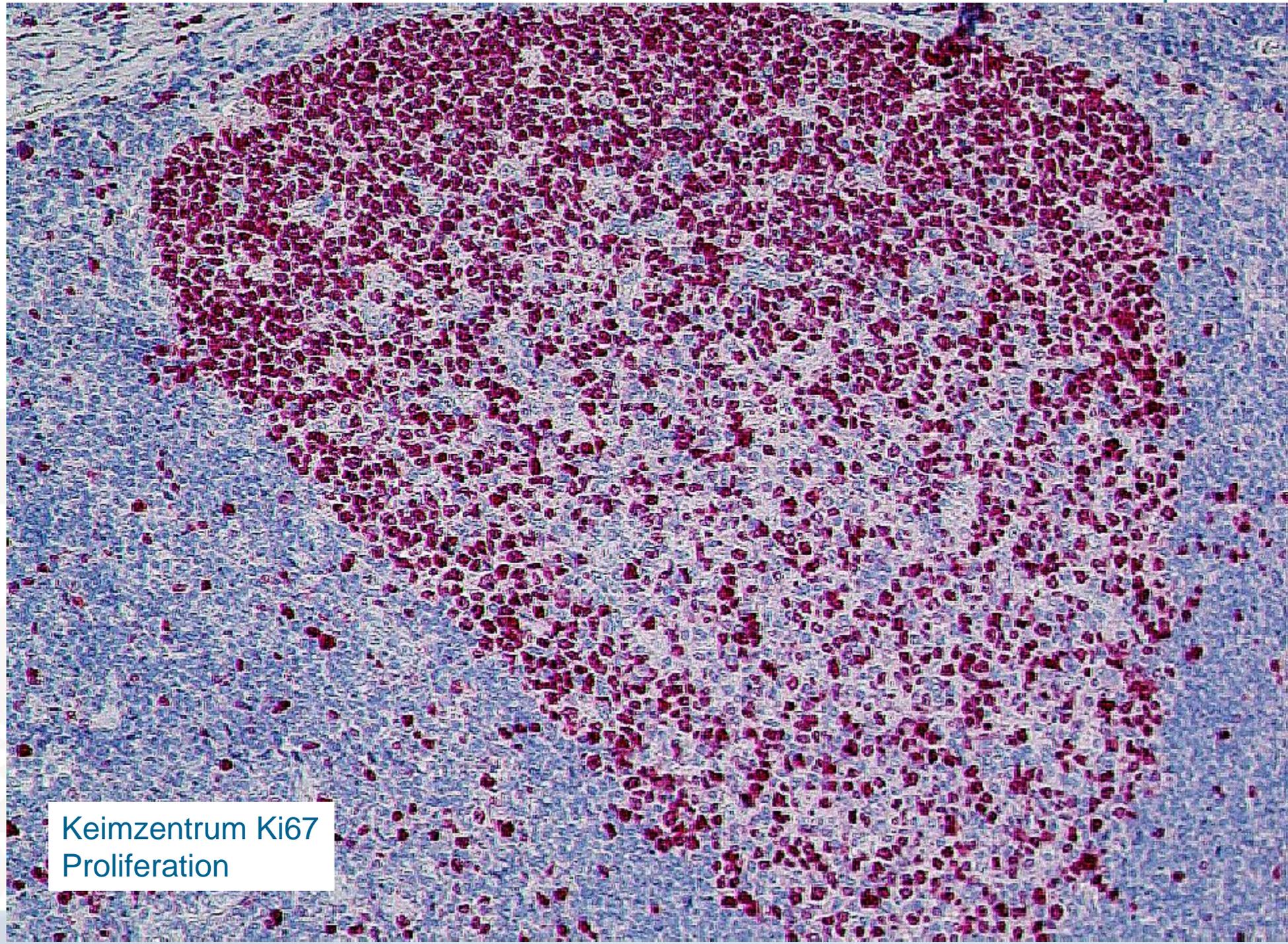




Keimzentrum CD 20 B-Zellen



Keimzentrum CD 3 T-Zellen



Keimzentrum Ki67
Proliferation



Lymphadenitis mit folliculärer Hyperplasie

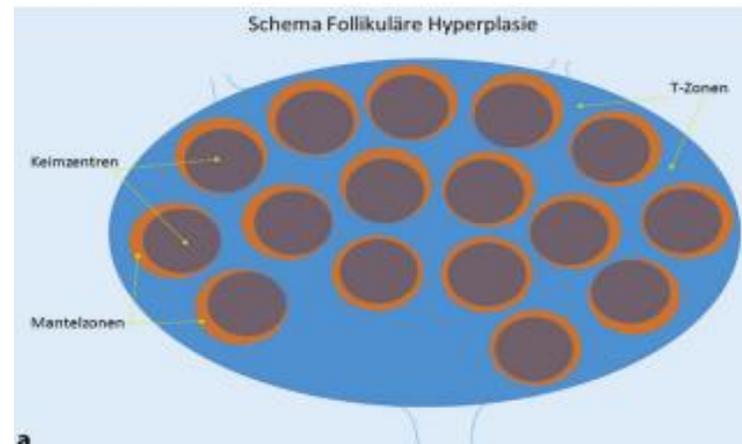
Eine über das normale Maß hinausgehende Vergrößerung von Sekundärfollikeln, die im Lymphknotenkortex lokalisiert sind
Ausdruck einer starken Stimulation des B-Zell-Systems

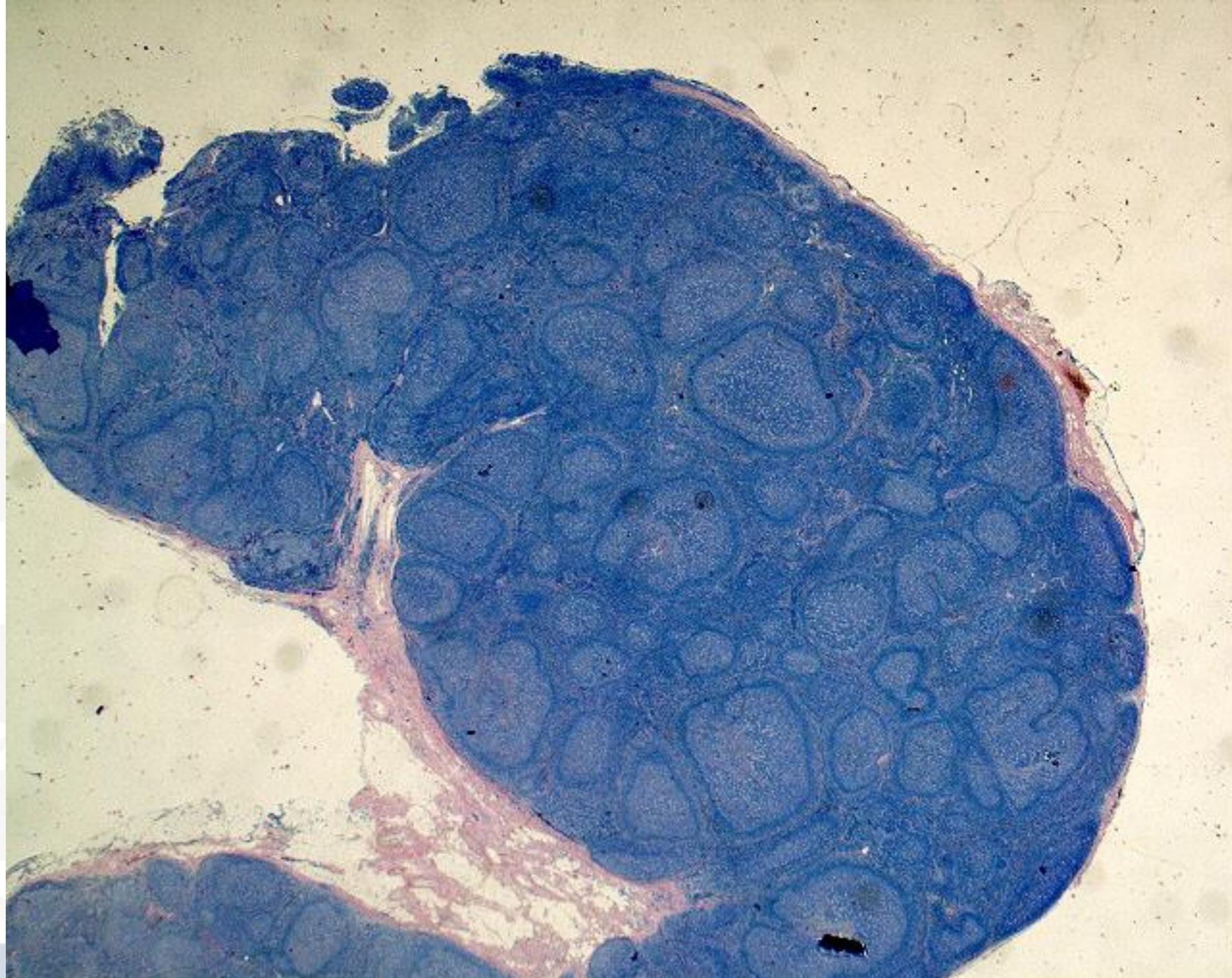
Die vergrößerten Keimzentren entsprechen in ihrer Organisation normalen Keimzentren

Die Ursache der Keimzentrumsvergrößerungen geht aus dem histologischen Bild in der Regel nicht hervor.

Häufig: bakterieller Stimulus, Autoimmunerkrankungen

Klonalitätsbestimmungen mithilfe der PCR für Immunglobulin-Genumlagerungen zeigen typischerweise ein polyklonales Bild





Progressiv transformierte Keimzentren (PTGC)

Solitärer schmerzhaft vergrößerter Lymphknoten (zervikal, axillär oder inguinal)

1–3 PTGC (3- bis 6-facher Durchmesser normaler Keimzentren) und ist oft mit einer folliculären Hyperplasie assoziiert

Aufgegliedert durch kleine Lymphozyten (Mantelzonenzellen, positiv für BCL2, IgM, IgD)

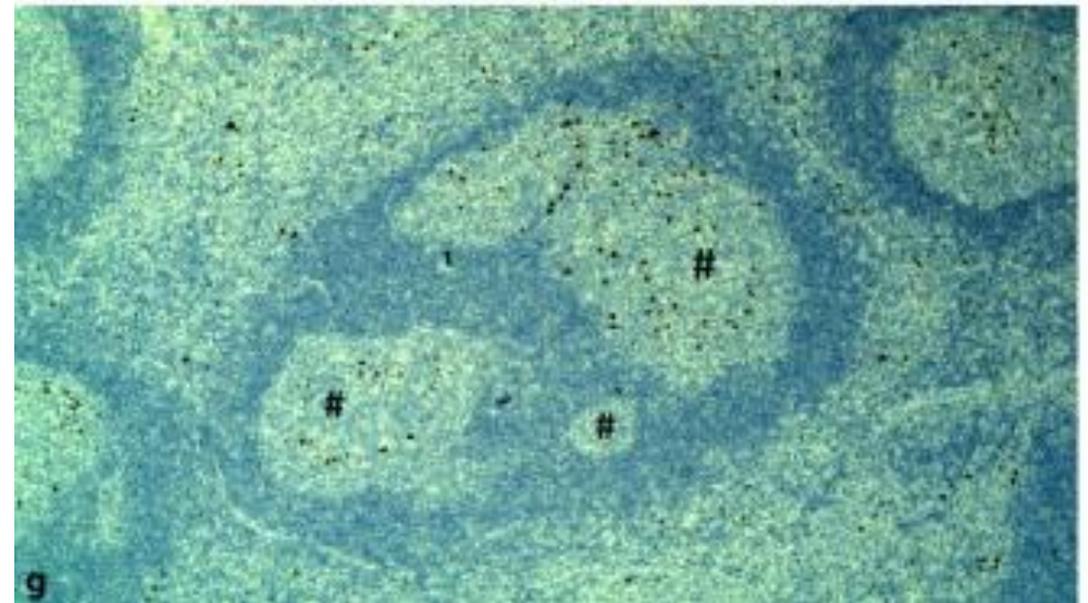
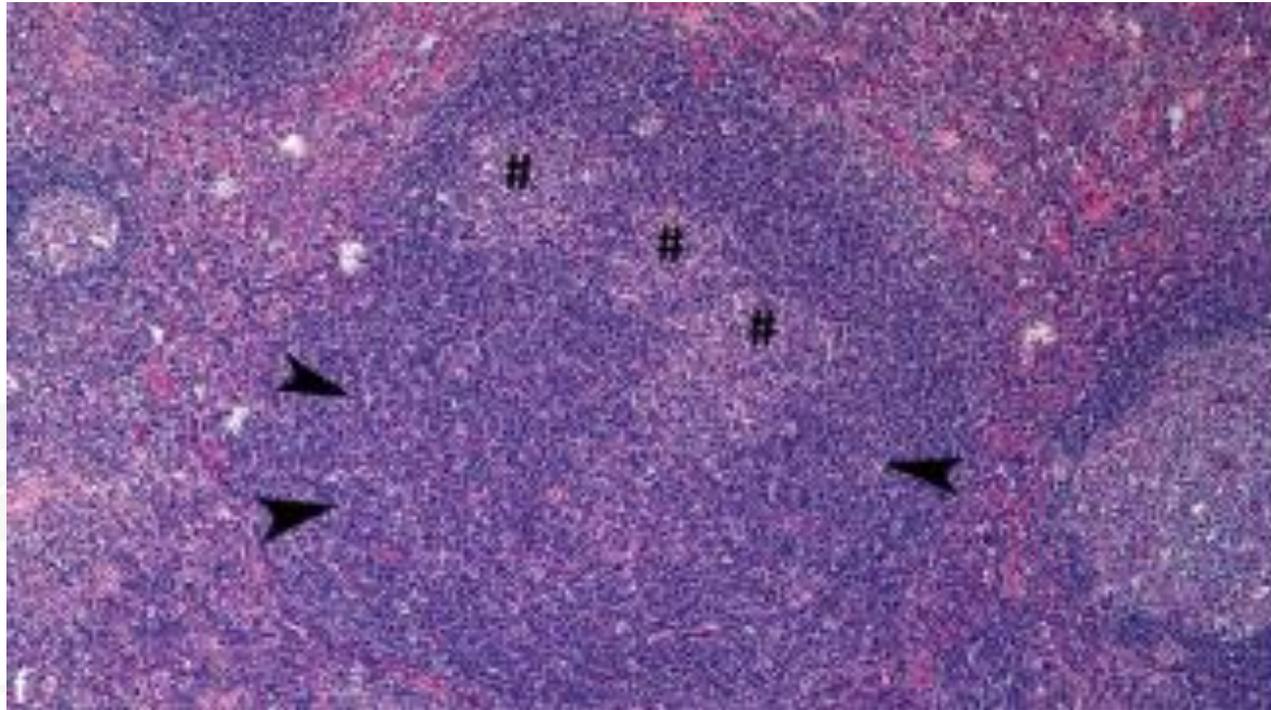
Häufig IgG4+-Plasmazellen nachweisbar, meist ohne IgG4-assoziierte Erkrankung.

DD: NLPHL (noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom)

PTGC treten häufiger nach Hodgkin-Lymphomen oder anderen Lymphomen auf.

PTGC sind kein Vorstadium eines Hodgkin-Lymphoms, aber bei Verdacht auf ein Rezidiv ist eine vollständige diagnostische Lymphknotenexzision empfohlen, um Verwechslungen auszuschließen

Progressiv transformierte Keimzentren (PTGC)



IgG4

IgG4-assoziierte Lymphadenopathien

Auftreten vermehrter IgG4+-Plasmazellen von $> 100/\text{HPF}$ („high power field“) und eine IgG4/IgG-Ratio von $> 40\%$
histologisch sehr variabel

Typ I: Form, die einem Morbus Castleman ähnelt

Typ II: folliculäre Hyperplasie

Typ III: interfollikuläre Expansion mit vermehrtem Auftreten von Eosinophilen

Typ IV: progressiv transformierte Keimzentren

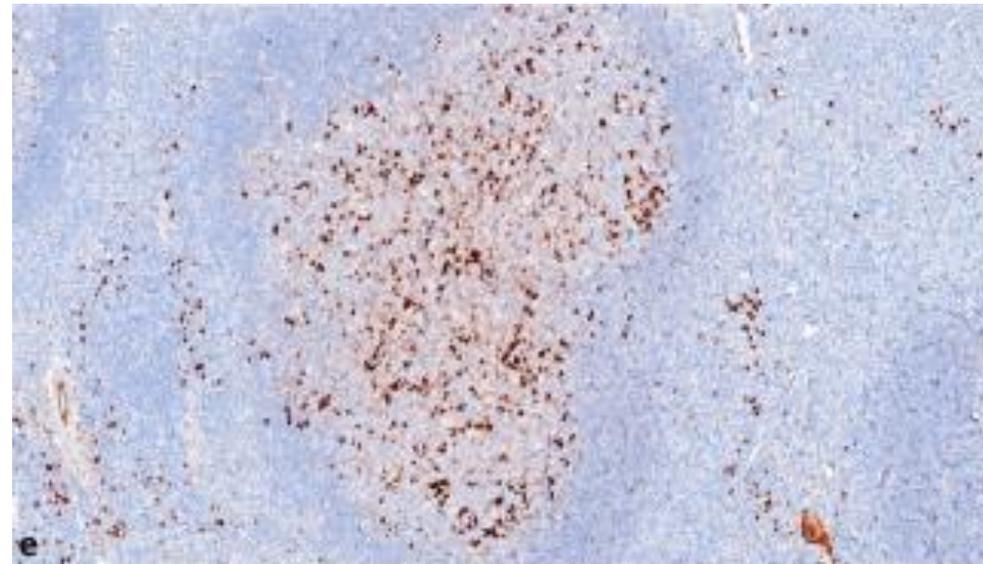
Typ V: In Form eines inflammatorischen Pseudotumors

Nachweis von IgG4+-Plasmazellen in Fibrosearealen, eine interfollikuläre Expansion von IgG4+-Plasmazellen, eine Eosinophilie und perifollikuläre Epitheloidzellgranulome signifikant mit einer systemischen IgG4-assoziierten Erkrankung vergesellschaftet

Nachweis intrafollikulärer IgG4+-Plasmazellen und progressiv transformierter Keimzentren eher unspezifisches Phänomen

IgG4-Immunhistochemie

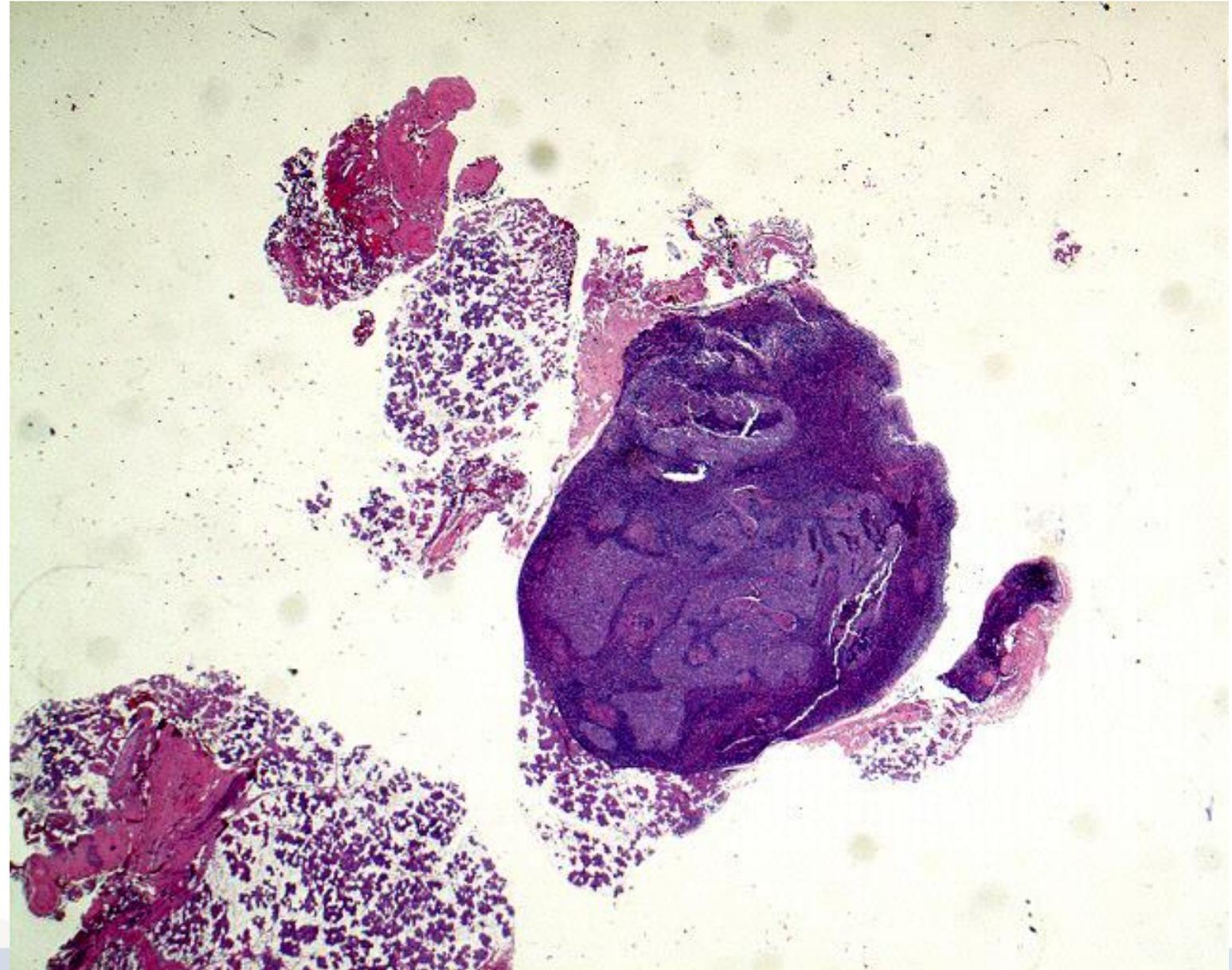
Hyperplastisches Keimzentrum aus einer IgG4-assoziierten Lymphadenopathie mit einem Hotspot IgG4-positiver Plasmazellen

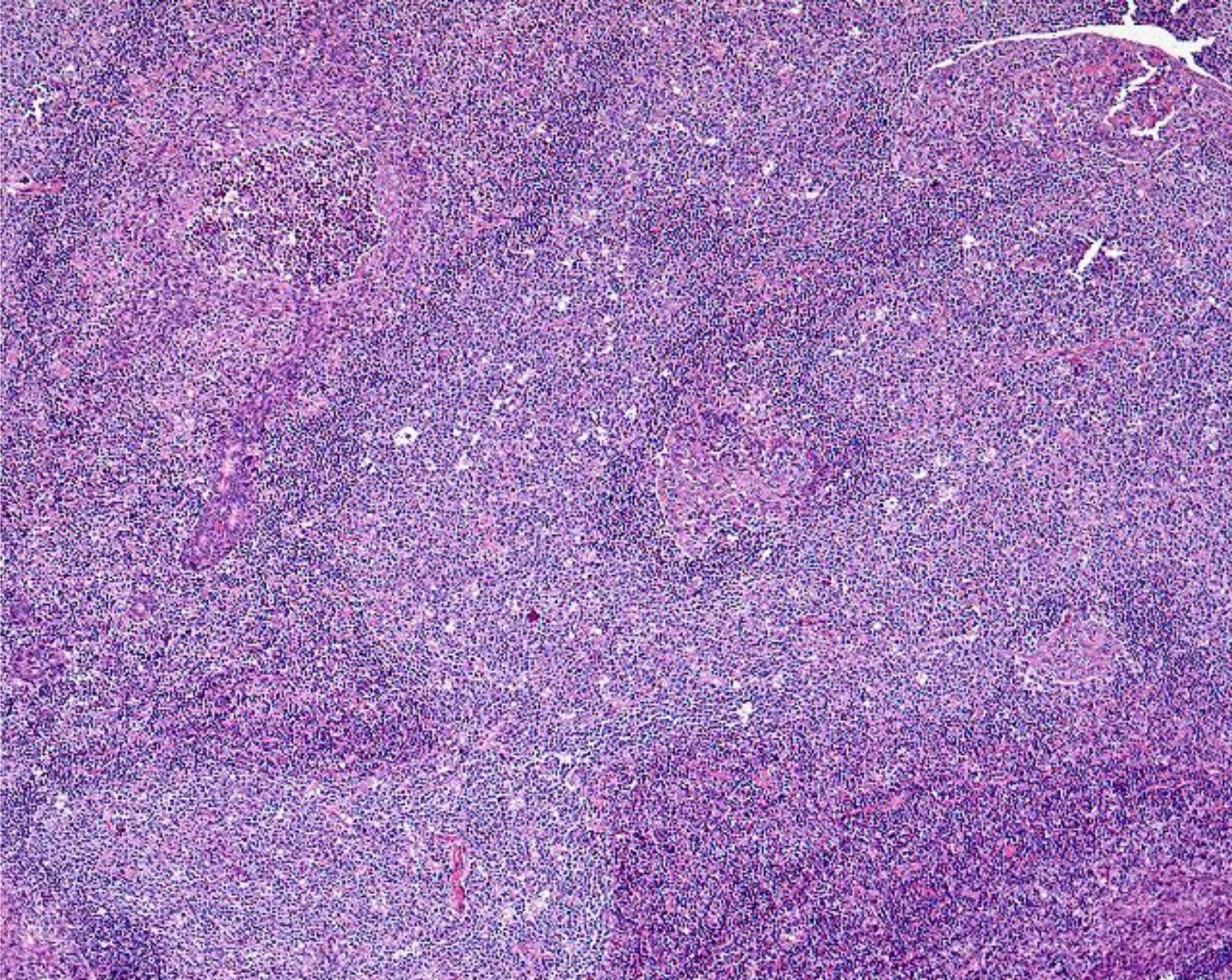


Fallbeispiel

42 Jahre alter Mann

Seit mehreren Monaten multiple
vergrößerte Lymphknoten





HIV-Erstinfektionen und Lymphknotenveränderungen

Symptome:

- Unspezifisch: Fieber, Unwohlsein.
- Nach 2–3 Wochen: Generalisierte Lymphknotenschwellungen, die nach einigen Wochen zurückgehen.

Lymphknotenveränderungen:

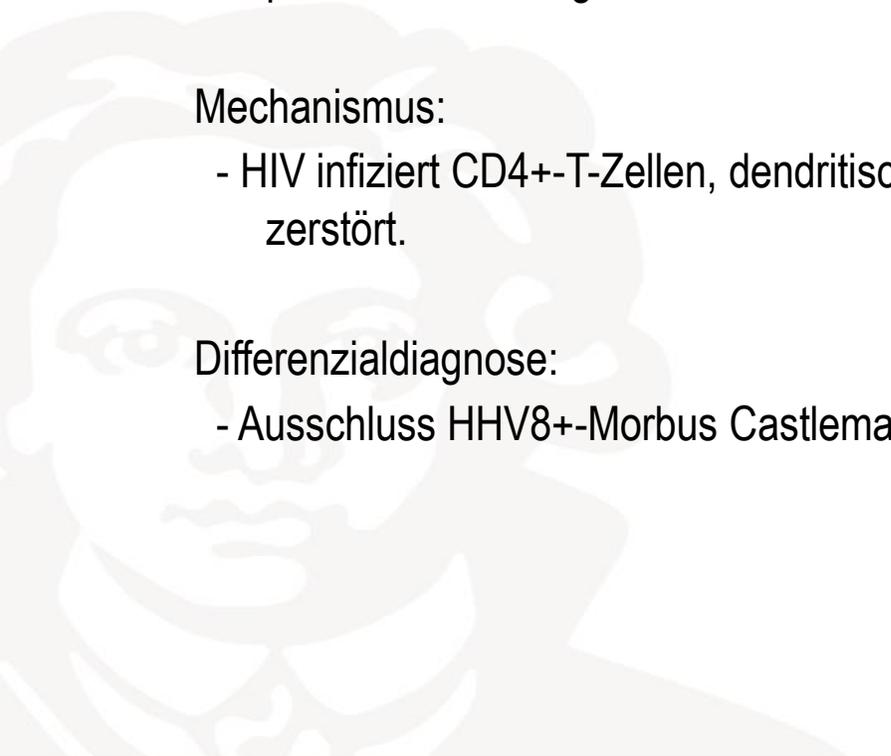
- Frühes Stadium: Starke Stimulation des Immunsystems, insbesondere der B-Zellen, mit großen und bizarren Keimzentren.
- Später: Rückbildung der Keimzentren, Lymphozytendepletion, und Fibrose durch fortschreitende Immunsuppression.

Mechanismus:

- HIV infiziert CD4+-T-Zellen, dendritische Zellen und Makrophagen, was die normale Lymphknotenstruktur schrittweise zerstört.

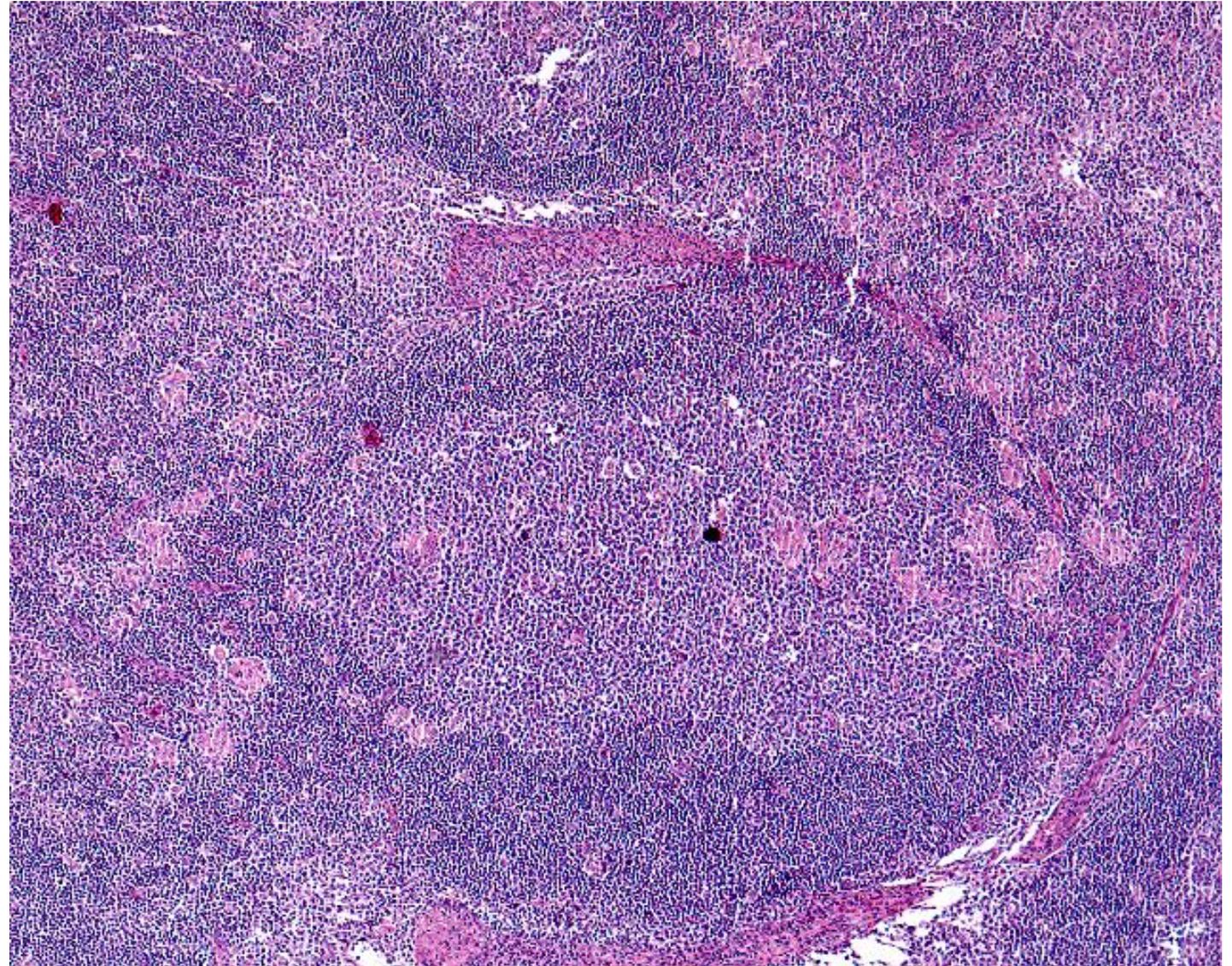
Differenzialdiagnose:

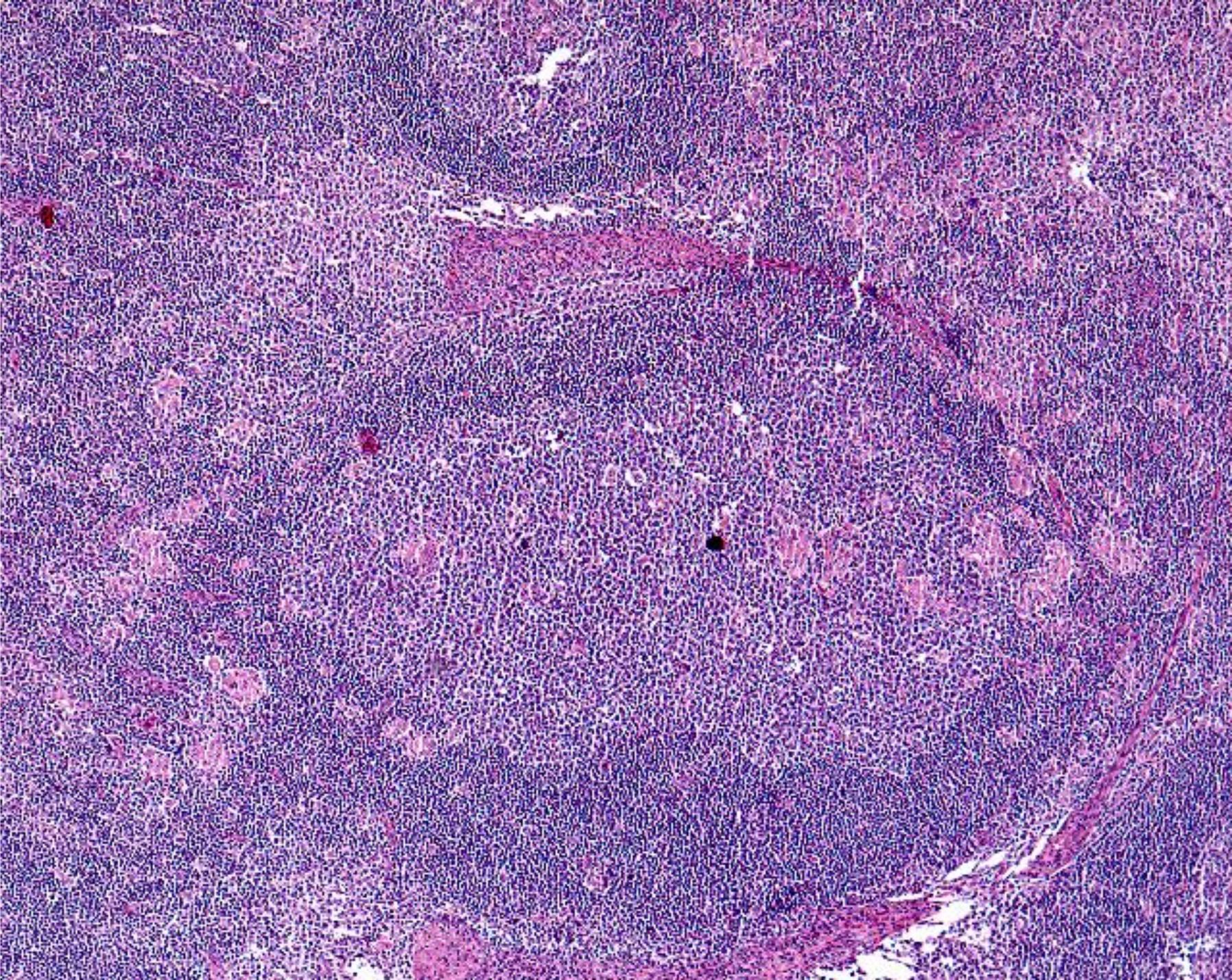
- Ausschluss HHV8+-Morbus Castleman oder EBV+-Lymphoproliferation bei atypischen Befunden erforderlich.

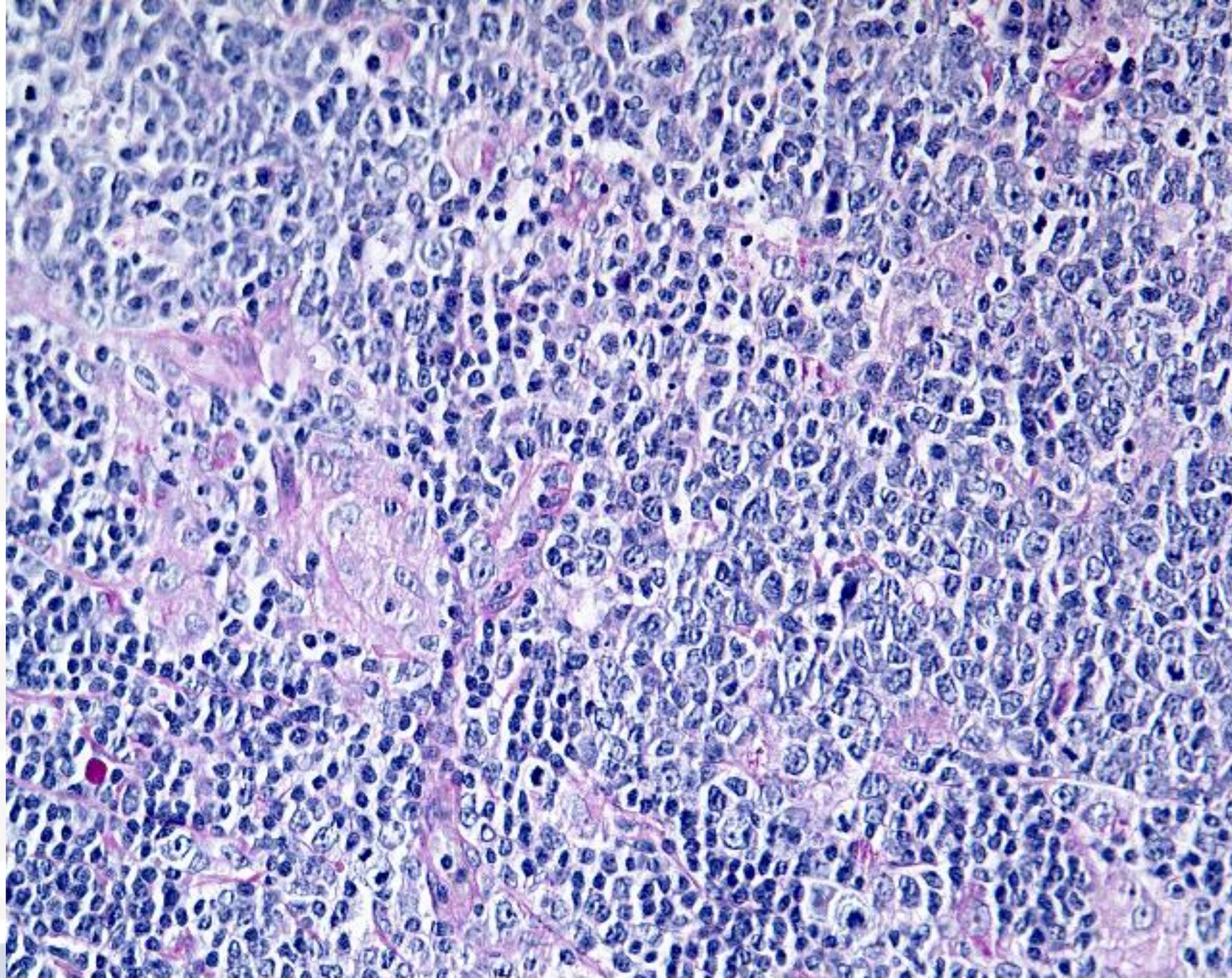


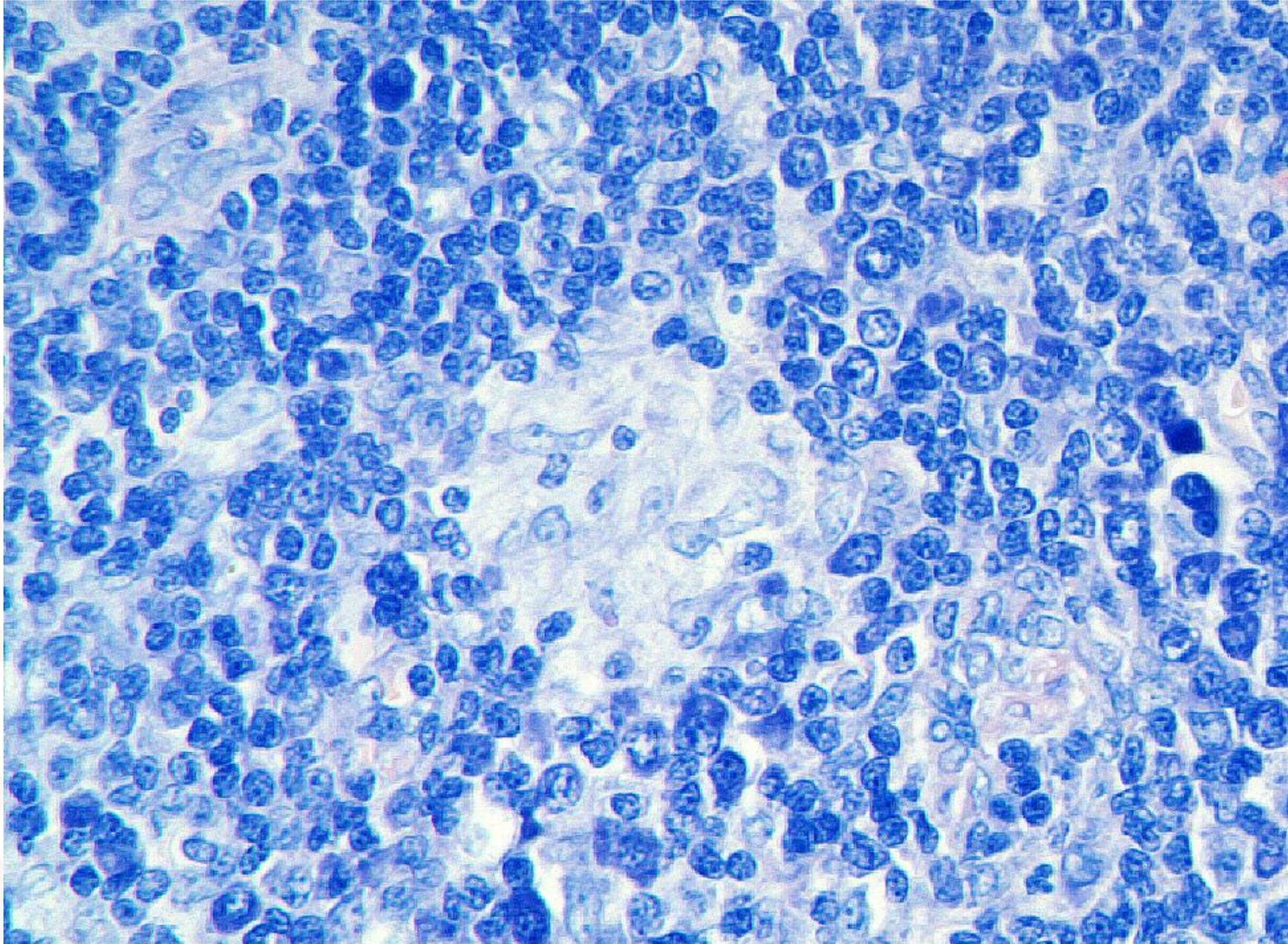
Fallbeispiel

12 Jahre altes Mädchen,
Seit 4 Wochen deutlich
vergrößerter Lymphknoten im Kieferwinkel



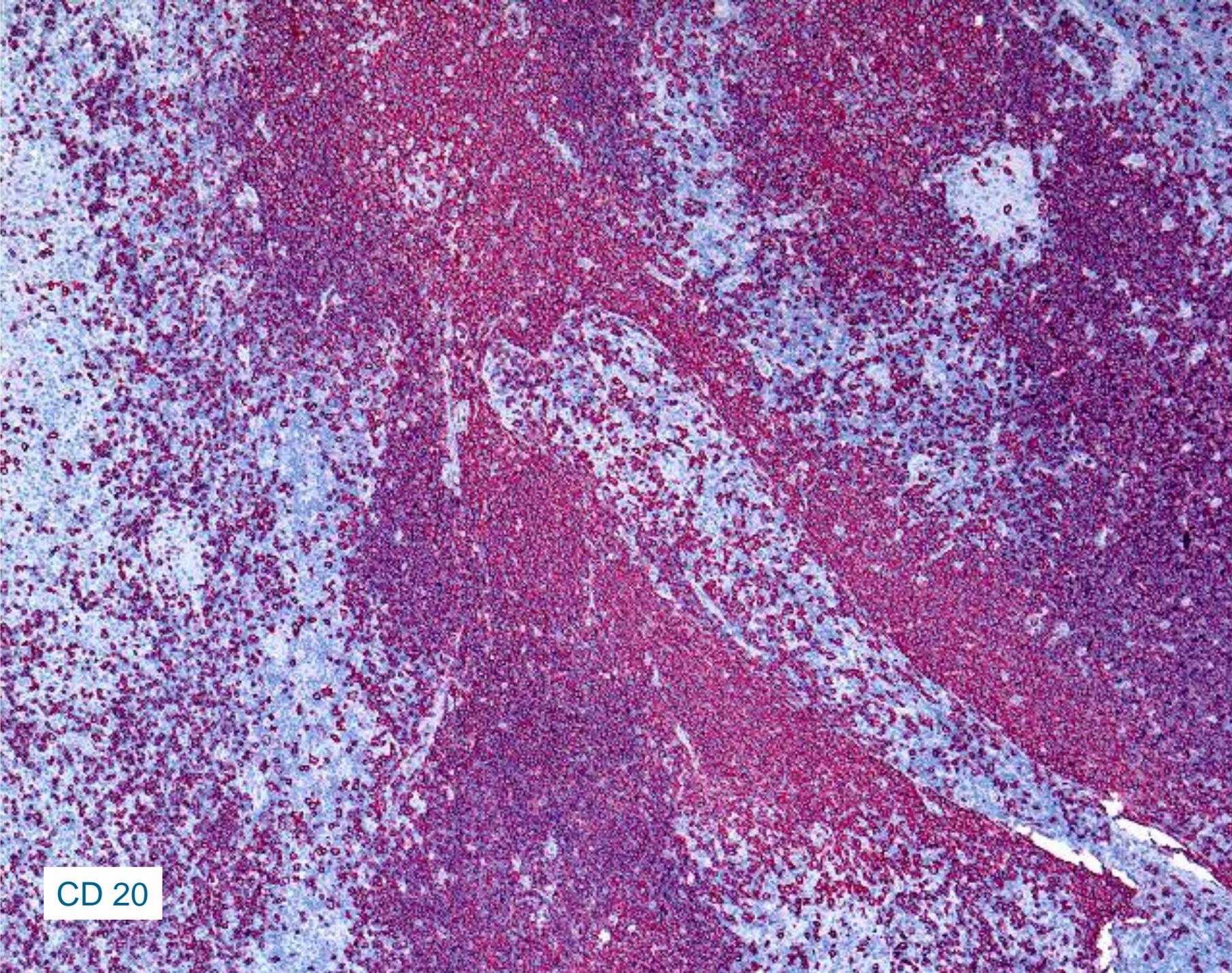






Kleinherdige
Epitheloidzellreaktion

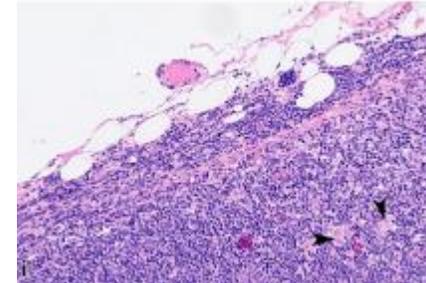
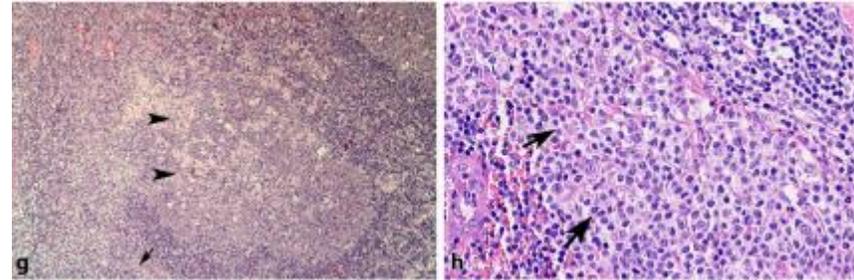
CD 20



Piringer-Lymphadenitis

Kleinherdige Epitheloidzellreaktion
+
monozytoide B-Zell Reaktion
+
Perilymphadenitis

=
Piringer-Lymphadenitis
als Zeichen für eine Toxoplasmose-Infektion



Bedarf in der Regel keiner Behandlung, geht von selbst zurück

Gefährlich ist die Infektion jedoch im Rahmen der Schwangerschaft sowie bei Immunsuppression und Immundefekten.

Schwerpunkt: Nichtneoplastische Hämopathologie

Pathologie 2022 - 43:271-281
<https://doi.org/10.1007/s00292-022-01075-3>
Angenommen: 4. April 2022
Online publiziert: 19. Mai 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Schwerpunktausgeber
F. Fend, Tübingen

Reaktive Lymphadenopathien

Sylvia Hartmann¹ · Martin-Leo Hansmann³

¹Dr. Senckenbergisches Institut für Pathologie, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

²Konsultationszentrum für Hämatopathologie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal, Deutschland

³Frankfurt Institute for Advanced Studies, Frankfurt am Main, Deutschland

Epitheloidzellen

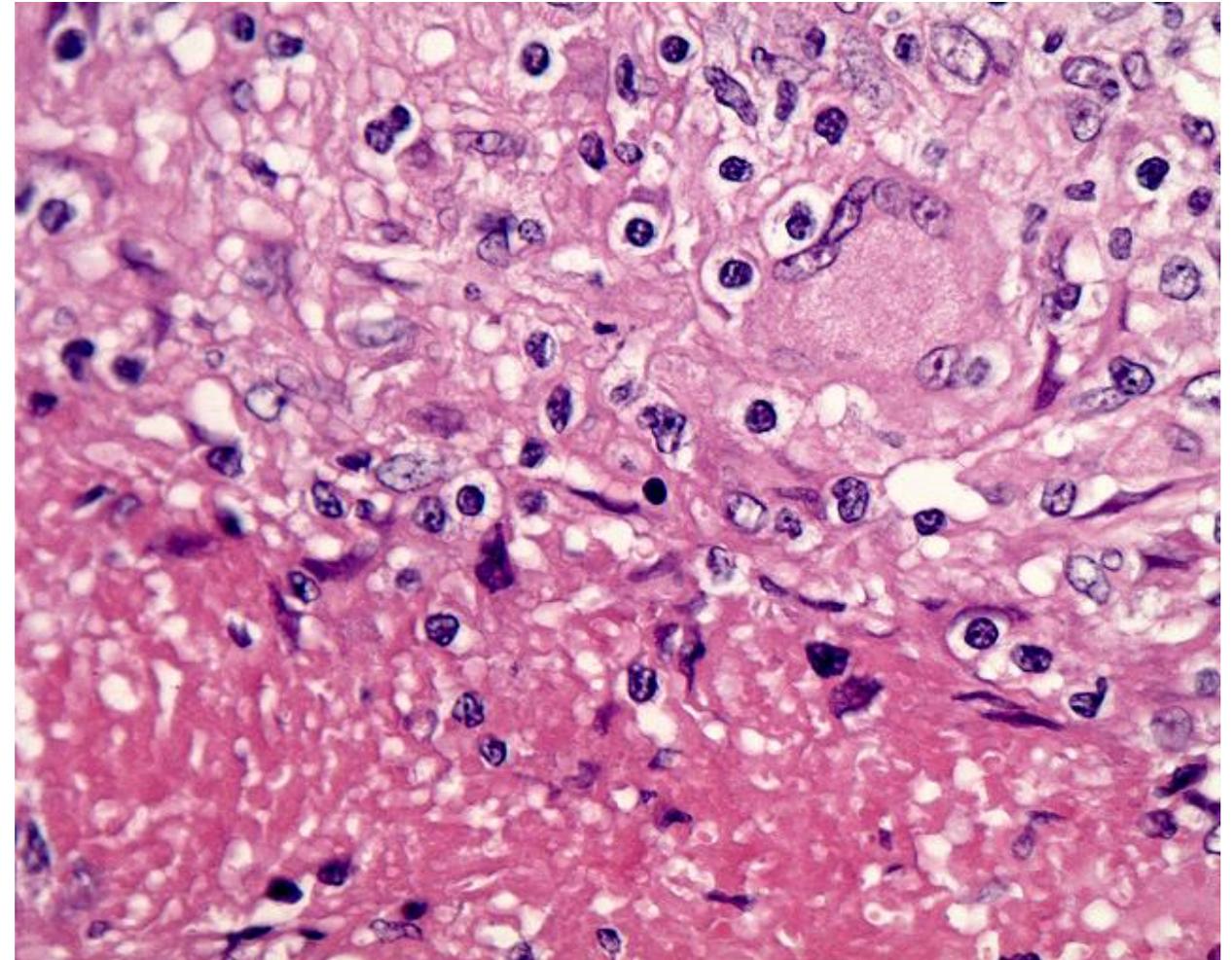
Spezialisierte Histozytäre Zellen

Sekretion von Zytokinen

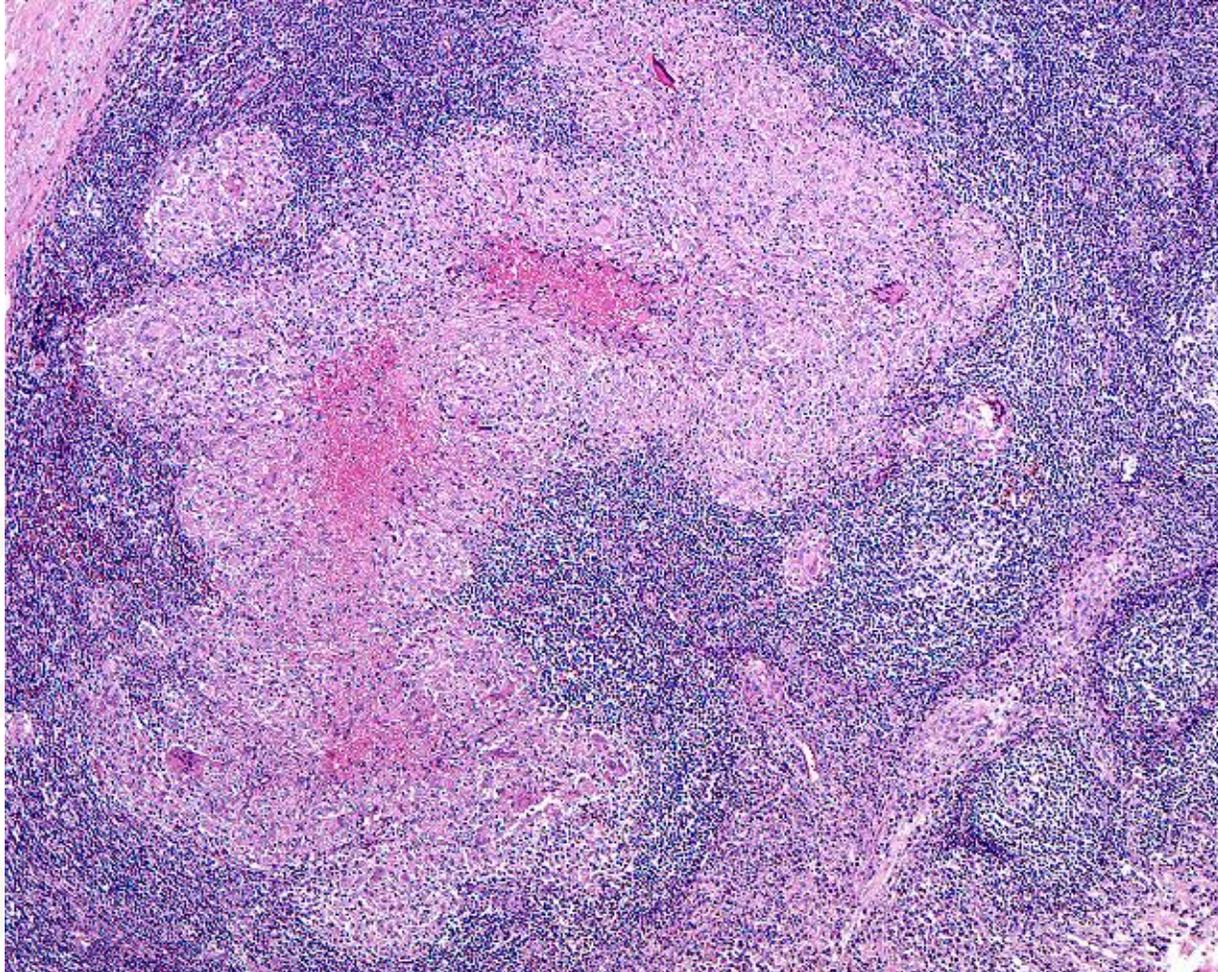
Formation von Granulomen

Häufig bei Bakterien die nicht phagozytiert werden können

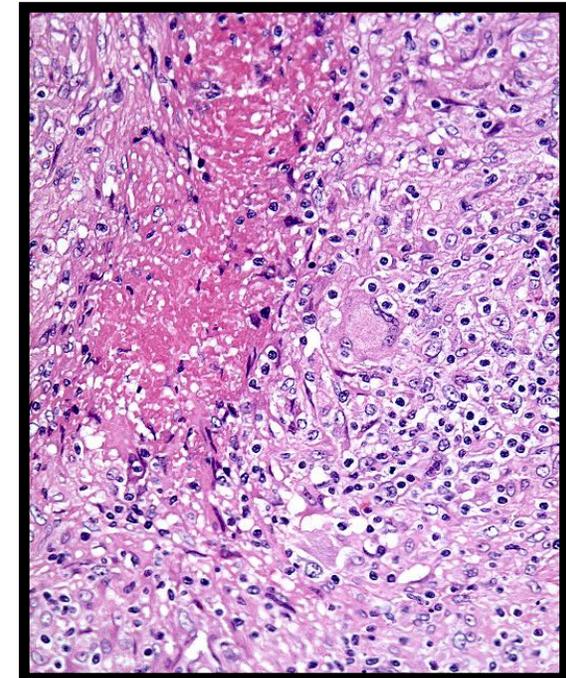
Auch bei Lymphomen



Granulomatöse Lymphadenitis



Granulomatöse/histiozytär abszedierende Lymphadenitis ->
Tuberkulose (*Mycobacterium tuberculosis*)
Katzenkratzkrankheit (*Bartonella*)
Lymphogranuloma venereum (*Chlamydien*)
Yersinien
(Tularämie)



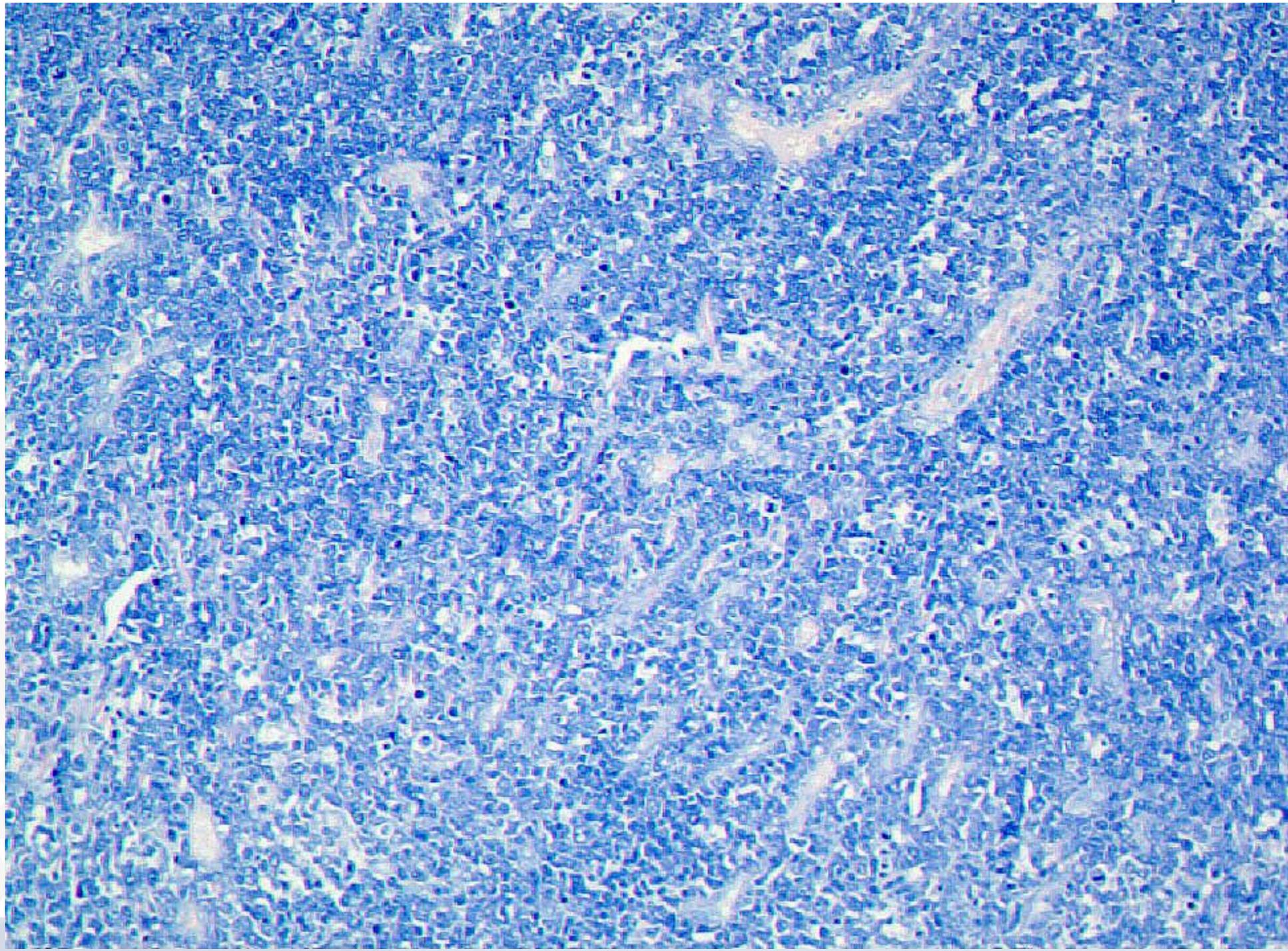
Fallbeispiel

14 Jahre alter Junge

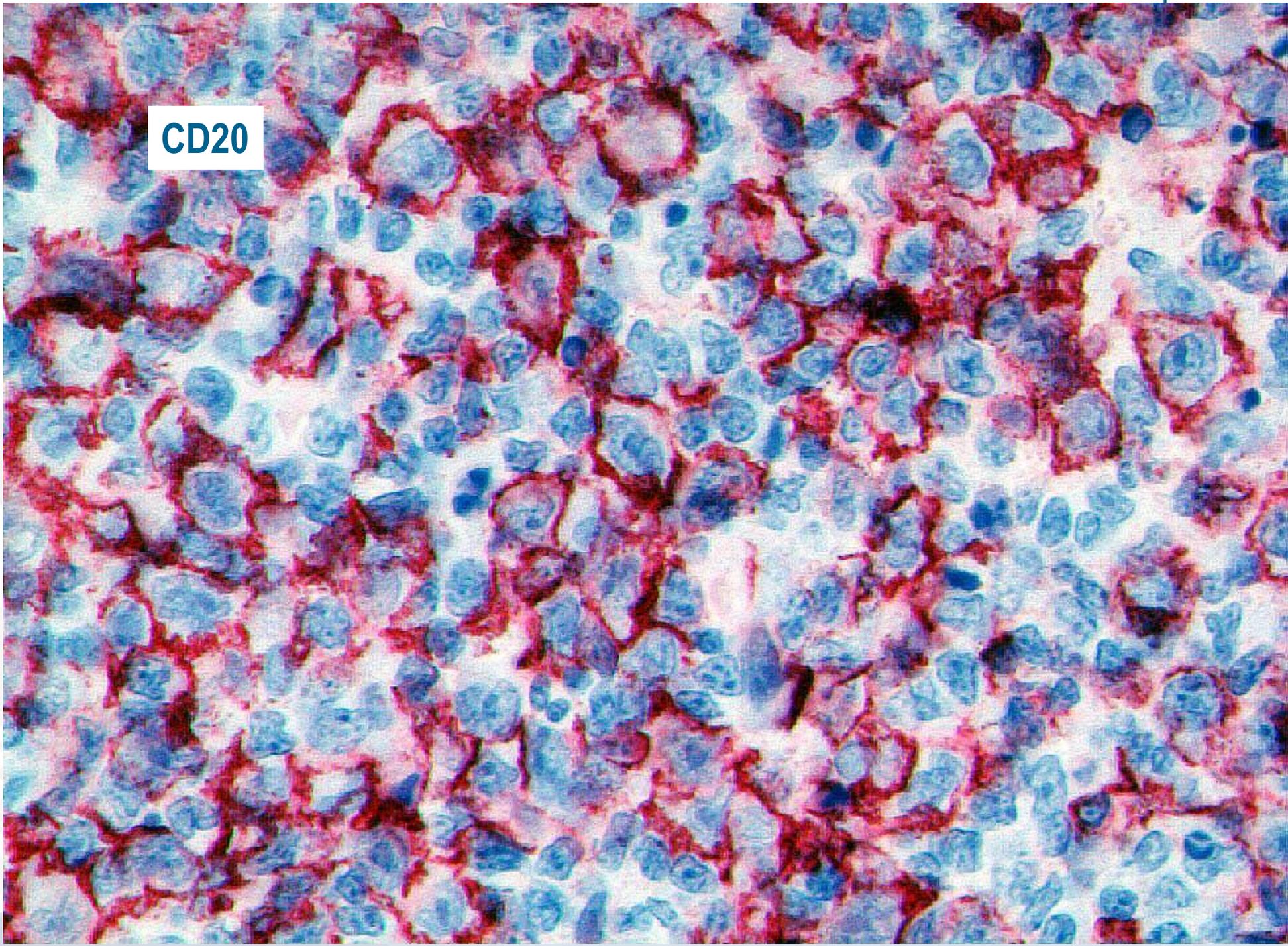
Seit einer Woche Fieber, Vergrößerung der Tonsillen, Halslymphknoten und Milz

Lymphozytose im Blut





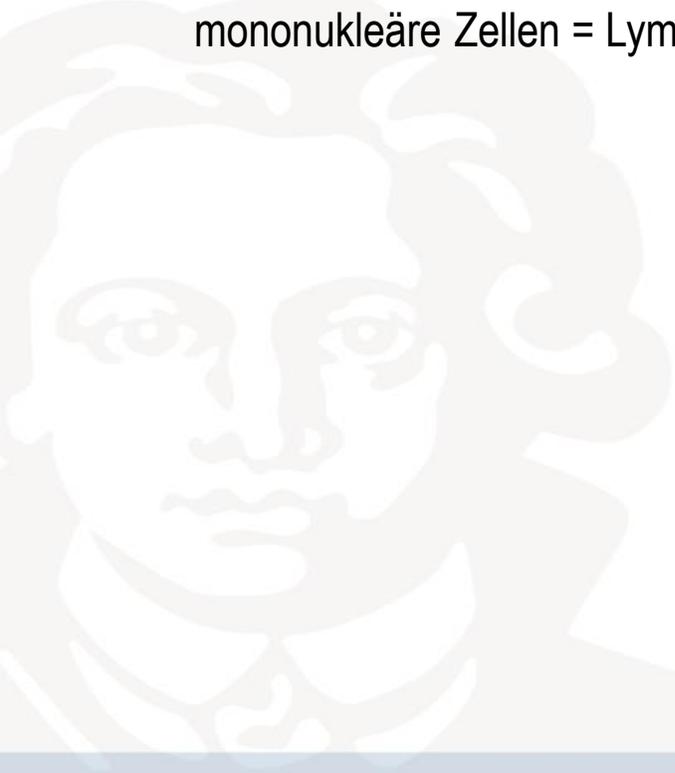
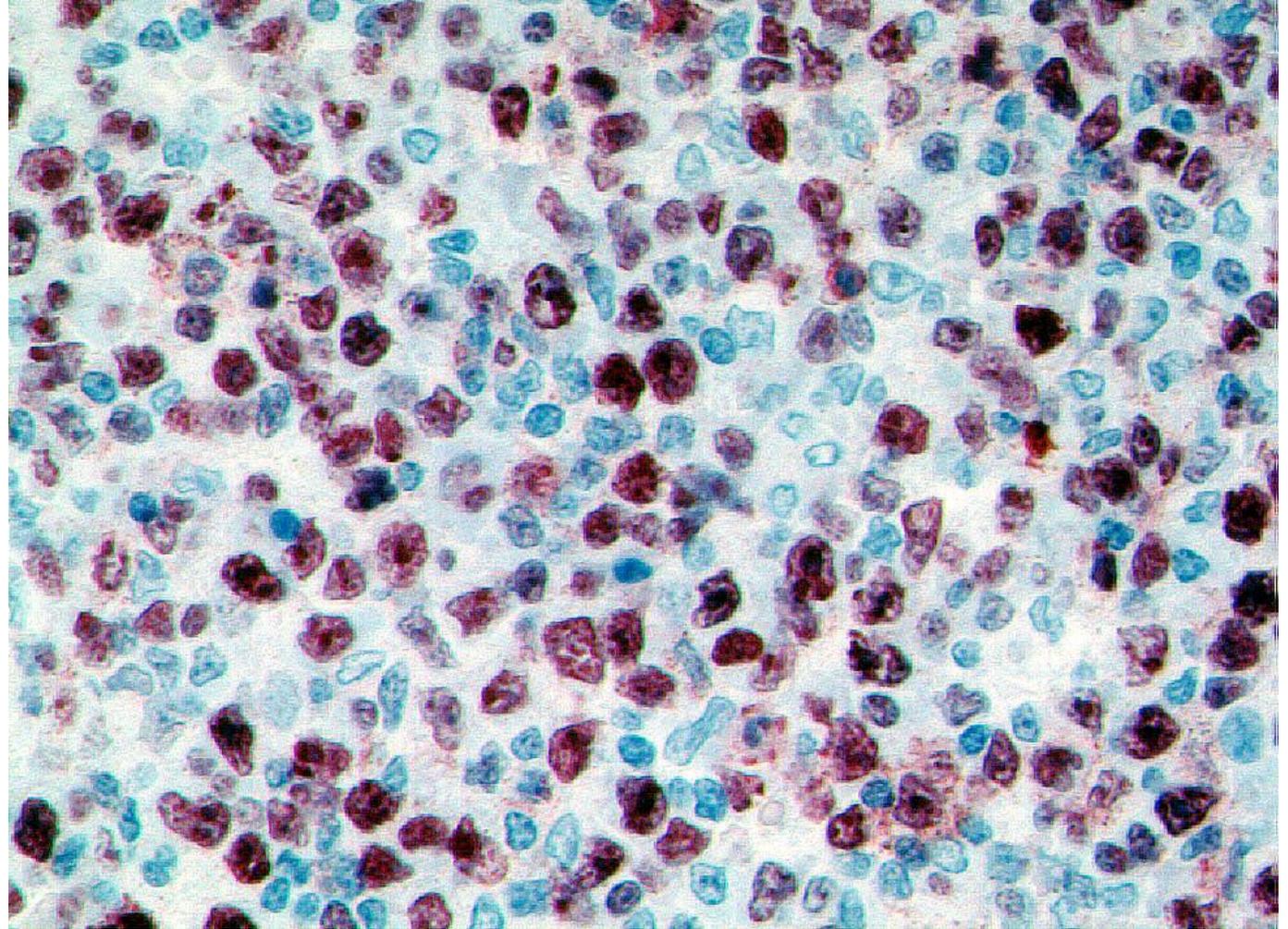
CD20



EBER – EBV Nachweis

Stimulation der Medulla bei EBV- Infektion
Sog. Bunte Pulpa-Reaktion
„Pfeiffer´sches Drüsenfieber“

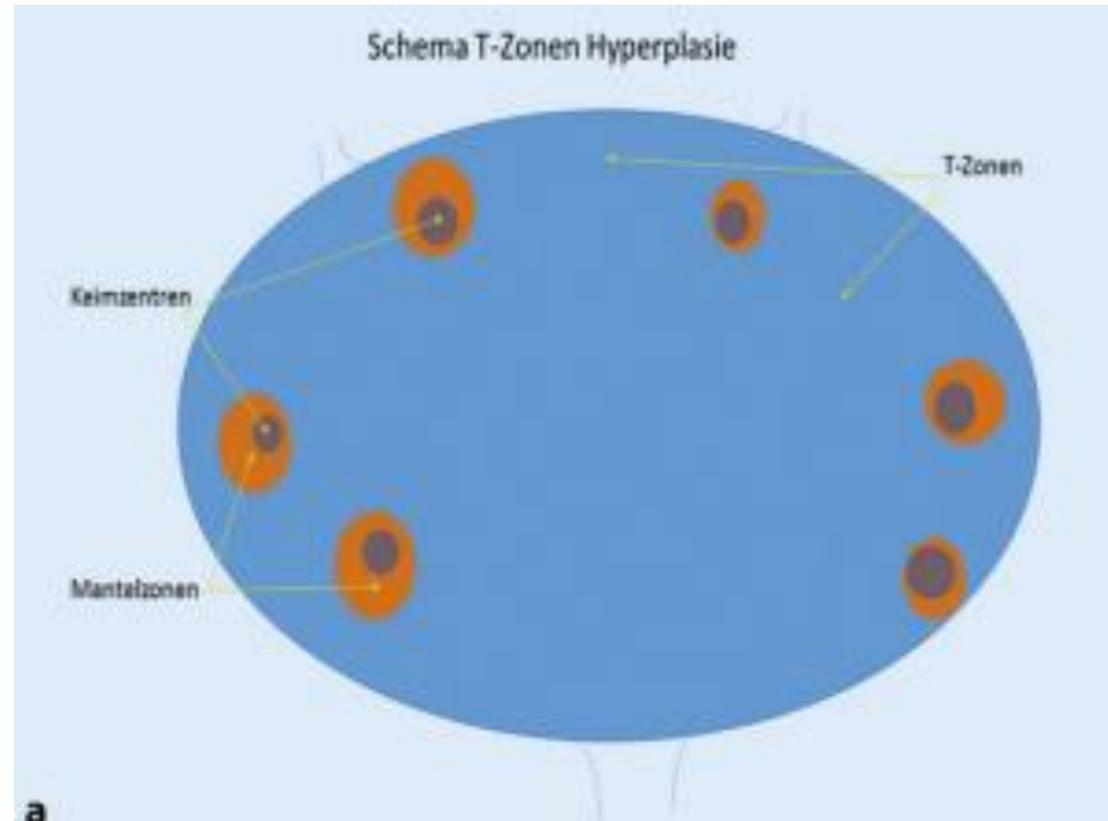
(Infektiöse Mononukleose=
mononukleäre Zellen = Lymphozyten)



Paracortex (T-Zonen)

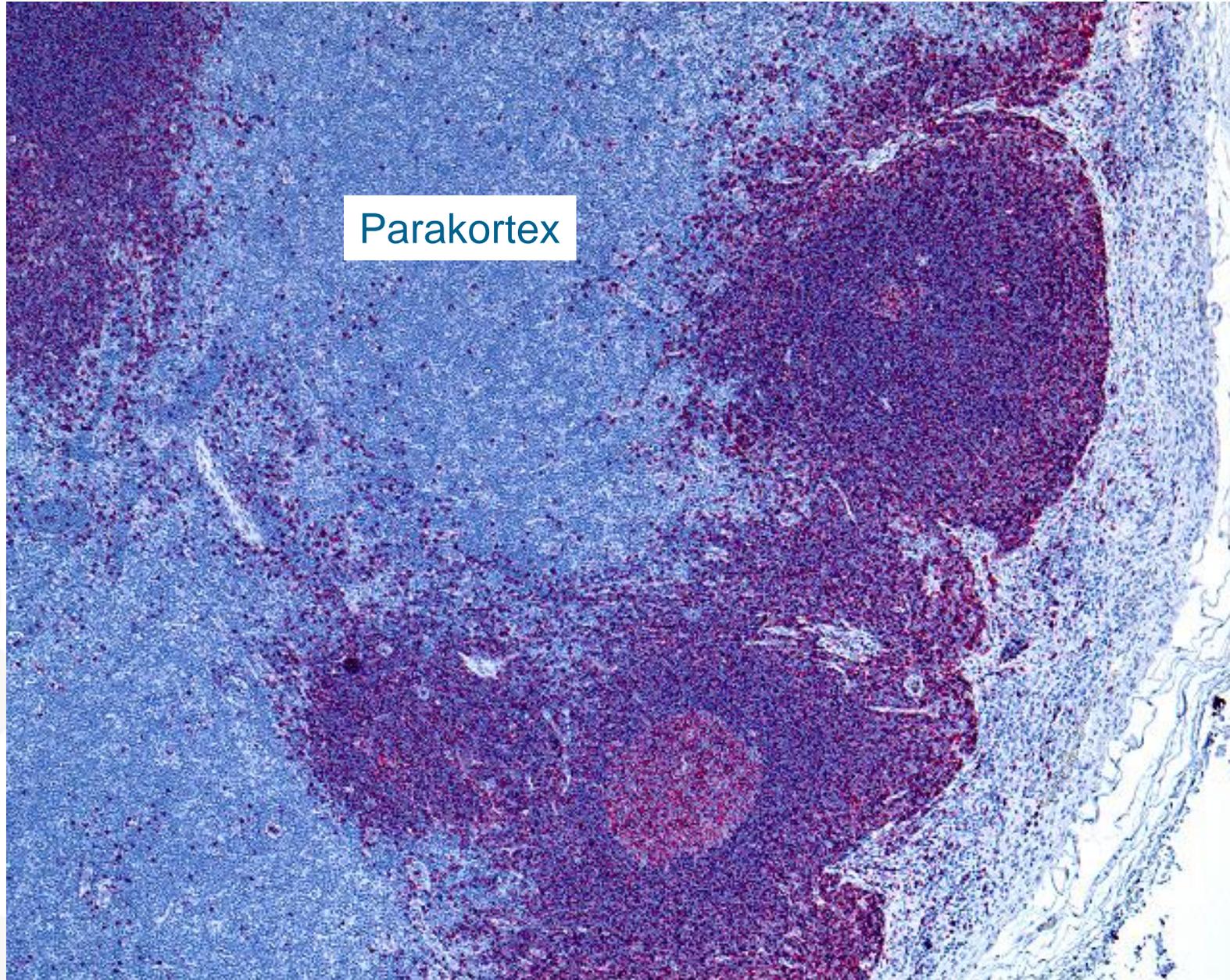
Stimulation bei

- Unterschiedlichen Arten von Infekten
- T-Zell-Stimulation z.B. Virusinfekt
- Hautveränderungen z.B. Dermatitis



T-Zonen-Hyperplasie

Parakortex



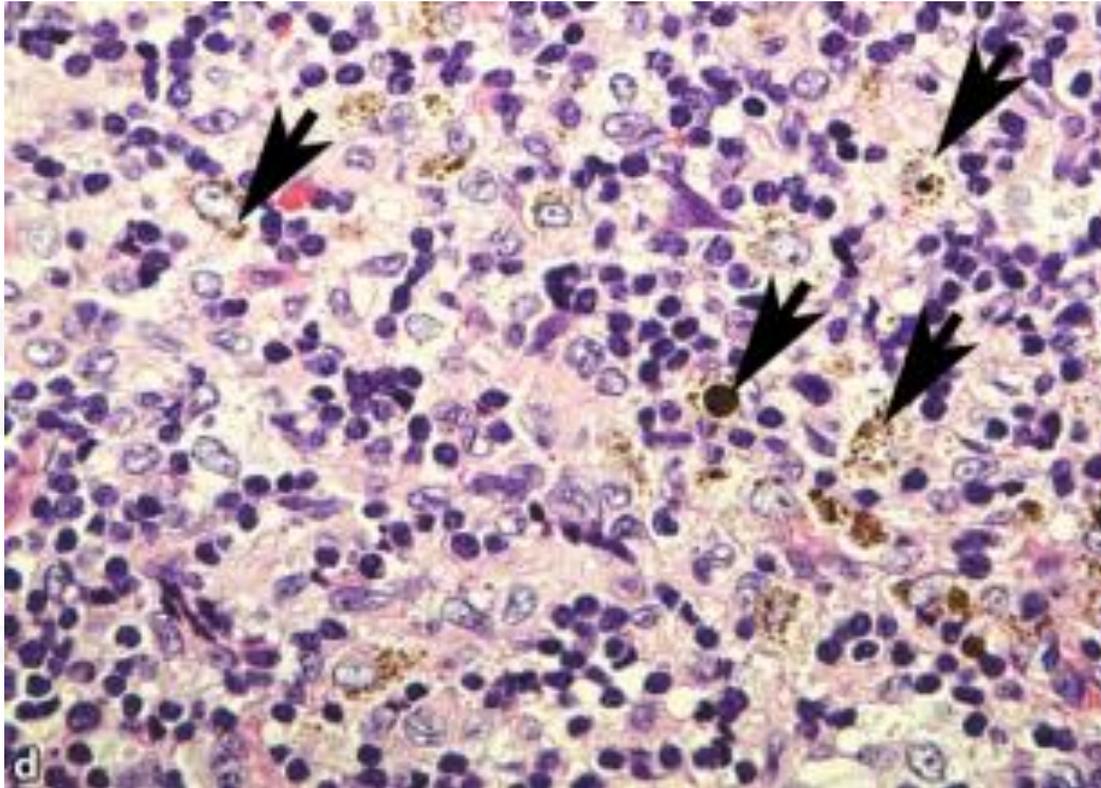
CD 20



Interdigitierende dendritische Zellen
= APC



Stimulation der Parakortikalregion bei dermatopathischer Lymphadenitis



lipomelanotische Retikulose oder Pautrier-Woringer-Erkrankung

meist ist ein solitärer vergrößerter Lymphknoten häufig inguinal oder axillär

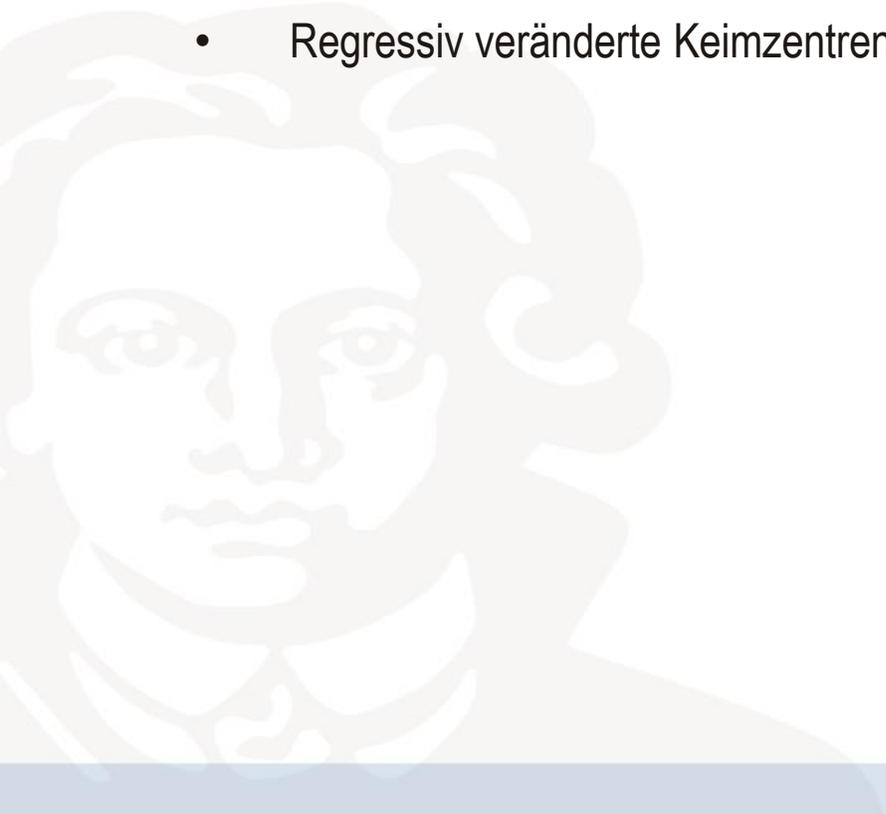
häufig besteht eine juckende Hauterkrankung im Zuflussgebiet (u.a. Lichen ruber, Psoriasis, Neurodermitis, Erythrodermie)

klare Gliederung in B- & T-Zellregionen

Parakortikale Region stark verbreitert und zeigt teils knotige T-Zell-Areale

Weitere reaktive Befunde

- Sinushistiozytose
- Sinuslymphozytose
- Granulozyten bei akuter Lymphadenitis
- Regressiv veränderte Keimzentren



Zusammenfassung

Das Immunsystem

B-Zell Rezeptor

Fragmentlängenanalyse

Anatomie des Lymphknotens, Immunhistochemie

Reaktive Vergößerungen von Lymphknoten

Lymphadenitis mit folliculärer Hyperplasie

Progressiv transformierte Keimzentren (PTGC)

IgG4-assoziierte Lymphadenopathien

HIV-Erstinfektionen und Lymphknotenveränderungen

Piringer-Lymphadenitis

Granulomatöse Lymphadenitis

Infektiöse Mononukleose

Stimulation der Parakortikalregion bei dermatopathischer Lymphadenitis

Weitere reaktive Befunde

Herzlichen Dank für ihre Aufmerksamkeit!

