

Kornelius Arn¹

Die Milz bei hämato-onkologischen Erkrankungen

Maligne Erkrankungen der Milz können in lympho- und myeloproliferative Neoplasien, metastatische Läsionen und primäre Milzneoplasien unterteilt werden. Eine metastatische Erkrankung ist auf eine hämatogene Ausbreitung zurückzuführen und spiegelt fortgeschrittene Tumorerkrankungen wider.

Die vielfältigen Funktionen der Milz erklären, weshalb diese bei ganz unterschiedlichen Erkrankungen beteiligt ist, meist in Form einer Grössenzunahme (Splénomegalie), in einem Teil der Fälle aber auch mit fokalen Läsionen oder einer Veränderung der Milzfunktion (Hypo- oder Hypersplénismus).

Der strukturelle Aufbau der Milz ist komplex und kann in drei Zonen mit unterschiedlicher Funktion unterteilt werden. Aggregate von lymphatischem Gewebe werden kollektiv als weisse Pulpa bezeichnet. Umgeben wird dieses lymphatische Gewebe von der roten Pulpa, welche aus vaskulären und phagozytischen Elementen besteht. Die Marginalzone bezeichnet eine Zwischenregion an der Verbindung zwischen der weissen und der roten Pulpa. Das Muster der Milzinfiltation kann bei der Differenzialdiagnose von Milztumoren hilfreich sein. Die häufigsten Infiltrationsmuster sind der diffuse, der miliare und der noduläre Befall (Tab. 1).

Lymphatische Neoplasien mit Milzbeteiligung

Grundsätzlich kann jede lymphoproliferative Erkrankung die Milz mitbefallen und kann in einem Teil der Fälle der erste Hinweis auf eine solche Krankheit sein. Die meisten lymphatischen Neoplasien mit Milzbeteiligung sind disseminierte Erkrankungen, gekennzeichnet durch zusätzliches Vorliegen einer Lymphadenopathie oder einer leukämischen Ausschwemmung von Lymphomzellen. Zwei Arten von Milzlymphomen zeigen typischerweise eine Splénomegalie ohne Lymphadenopathie:

1) Das splenische Marginalzonenlymphom (SMZL) ist ein niedrig-malignes

B-Zell-Lymphom beim meist älteren Patienten und präsentiert sich oft mit massiver Splénomegalie. Ein Knochenmarksbefall ist beinahe obligat, und nicht selten findet sich eine geringe leukämische Ausschwemmung, in einem Teil der Fälle mit der charakteristischen Morphologie villöser Lymphozyten. Das splenische diffus kleinzellige B-Zell-Lymphom der roten Pulpa und die Variante der Haarzell-Leukämie haben einige Gemeinsamkeiten mit dem SMZL und werden in der neuen WHO-Klassifikation 2016 unter der Entität «Splenisches B-Zell Lymphom / Leukämie, unklassifiziert» zusammengefasst. Sie unterscheiden sich vom splenischen Marginalzonenlymphom dadurch, dass sie vor allem die rote Pulpa infiltrieren. Immunphänotypisch handelt es sich um CD5- und CD10-negative B-Zell-Proliferationen.

2) Das hepatosplenische T-Zell-Lymphom ist ein meist aggressiv verlaufendes Lymphom, welches typischerweise beim jungen Erwachsenen mit männlicher Dominanz auftritt. Zusätzlich zu einer Hepatosplénomegalie präsentieren sich die Patienten meist mit einer B-Symptomatik und können eine Panzytopenie wie auch zirkulierende Lymphomzellen im peripheren Blut aufweisen. Die Lymphomzellen können einen aberranten Verlust eines oder mehrerer

T-Zell-assoziiierter Marker zeigen und entstammen meist den gamma-delta T-Lymphozyten.

Eine sekundäre Beteiligung der Milz kommt bei vielen B-Zell-Lymphomen vor. An erster Stelle sei hier die Haarzelleukämie genannt, die sich mit Zytopenien variabler Ausprägung (typisch ist eine Monozytopenie) und häufig begleitender Splénomegalie präsentiert, meist ohne Lymphadenopathie. Die Diagnostik mittels Immunphänotypisierung aus Blut oder Knochenmarkspirat bietet aufgrund des typischen Phänotyps der klonalen B-Lymphozyten mit Co-Expression von CD11c, CD25 und CD103 in aller Regel keine Schwierigkeiten.

Andere Lymphome kleiner B-Lymphozyten, die sekundär die Milz befallen, sind unter anderem die chronische lymphatische Leukämie bzw. das kleinzellige lymphozytische Lymphom, das lymphoplasmazytische, Mantelzell- und follikuläre Lymphom. Mit Ausnahme einer Untergruppe von lymphoplasmazytischen Lymphomen infiltrieren diese alle die weisse Milzpulpa.

Die Mehrzahl der grosszelligen B-Zell-Lymphome und praktisch alle Fälle von Hodgkin-Lymphomen mit Milzbefall bilden Tumorknoten mit benachbartem nicht infiltriertem Milzgewebe. T-Zell-Lymphome und die seltenen histiozytischen Tumoren vergrössern typi-

Diffuse Infiltration (v.a. rote Pulpa)	Miliare Infiltration (v.a. weisse Pulpa)	Noduläre Infiltration
Akute Leukämien Haarzelleukämie Haarzelleukämie Variante Splenisches diffus kleinzelliges B-Zell-Lymphom der roten Pulpa Myeloproliferative Neoplasien Lymphoblastäre Lymphome Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom Lymphoplasmazytisches Lymphom ^a LGL-Leukämie	Chronische lymphatische Leukämie Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom Prolymphozytenleukämie Follikuläres Lymphom Mantelzelllymphom Splenisches Marginalzonenlymphom Lymphoplasmazytisches Lymphom ^a	Hamartoma Hämangiom Angiosarkom Metastatische Tumoren Grosszellige B-Zell-Lymphome (meist) Hodgkin-Lymphome
LGL = large granular lymphocytes ^a unterschiedliche Infiltrationsmuster möglich		

¹ Luzerner Kantonsspital, Leitender Arzt
Hämatologie, Stv. Leiter Hämatologisches
Zentrallabor, Luzern

schwerweise die Milz, indem sie die rote Milzpulpa infiltrieren.

Myeloische Neoplasien mit Milzbeteiligung

Die klassischen myeloproliferativen Neoplasien (Polyzythämia vera, essentielle Thrombozythämie, primäre Myelofibrose) verursachen typischerweise eine Splenomegalie, die vor allem bei der primären Myelofibrose massiv sein kann. Die Ursache der Splenomegalie ist bei den myeloproliferativen Neoplasien meist die Ausdehnung der roten Pulpa durch die abnormale Hämatopoese (extramedulläre Hämatopoese). Bei der essenziellen Thrombozythämie kann die Milz aufgrund einer erhöhten Anzahl von Thrombozyten-gefüllten Makrophagen in der roten Pulpa vergrößert sein, und in der frühen Phase der Polycythaemia vera kann eine massive Stauung durch Erythrozyten in der Milz die Ursache für eine Splenomegalie sein.

Im Weiteren findet sich auch bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) und der chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML) häufig eine deutliche Splenomegalie, wobei hier die Blutbild- und die Knochenmarkuntersuchung diagnostisch sind. Bei den akuten Leukämien zeigt sich häufig eine geringgradige Splenomegalie, dies ist selten ein isolierter Befund und verursacht in der Regel keine diagnostischen Schwierigkeiten.

Diagnostisches Vorgehen

Beim klinischen Befund einer Spleno-

megalie oder bei einem Zufallsbefund fokaler Milzläsionen sollen anamnestisch insbesondere eine B-Symptomatik, aber auch Tumorerkrankungen in der Vorgeschichte erfragt werden. In der klinischen Untersuchung wird ein sorgfältiger Lymphknotenstatus erhoben. Eine zentrale Untersuchung stellt die Blutbildanalyse inklusive manueller Differenzierung dar, da sich hier in vielen Fällen bereits Hinweise für die Ursache einer Splenomegalie ergeben. So findet sich zum Beispiel eine Thrombozytose mit auffallend grossen Thrombozyten (Abb. 1) oder ein leukerythroblastäres Blutbild als Hinweis für eine myeloproliferative Neoplasie. Andererseits kann eine Lymphozytose oder der Nachweis atypischer Lymphozyten (Abb. 2) ein erster Hinweis für eine Lymphomerkkrankung und eine ergänzende Immunphänotypisierung aus dem peripheren Blut teilweise bereits diagnostisch sein. Bei Verdacht auf eine zugrunde liegende lympho- oder myeloproliferative Neoplasie (oder aber bei ungeklärter relevanter Splenomegalie) ist in der Regel eine Knochenmarkpunktion indiziert, je nach Situation ergänzt durch Immunphänotypisierung bzw. molekulargenetische Untersuchung wie z.B. *JAK2 V617F*, *Calreticulin* oder *BCR-ABL1*.

Die Sonografie des Abdomens bzw. eine Computertomografie (CT) ist eine ideale Untersuchung, um die Milzgrösse zu quantifizieren und die Parenchymstruktur zu beurteilen. In der CT-Untersuchung kann zusätzlich das Vorlie-

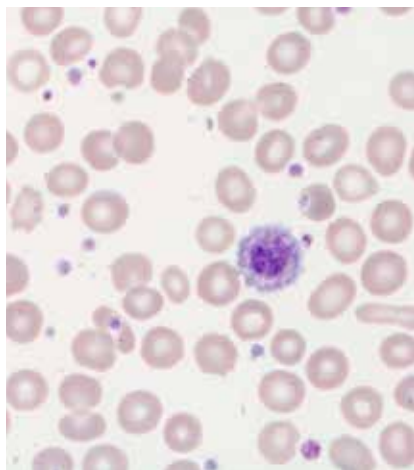


Abbildung 1: Essentielle Thrombozythämie, peripherer Blutaussstrich. Thrombozytose mit Anisozytose der Thrombozyten und sicheren Riesenthrombozyten.

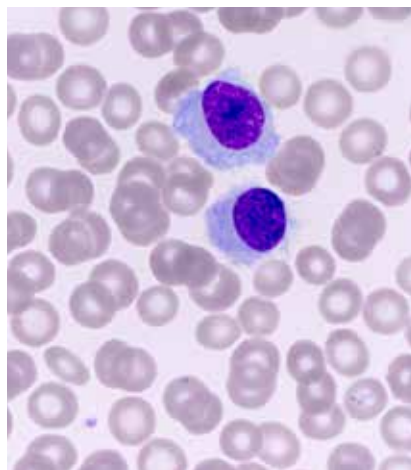


Abbildung 2: Haarzelleukämie, peripherer Blutaussstrich. Atypische lymphatische Zellen mit blass-basophilem Zytoplasma und «haarigen» Zytoplasmaausläufern.

La rate dans les affections hémato-oncologiques

On peut répartir les affections malignes concernant la rate en néoplasmes lympho- et myélo-prolifératifs, en lésions métastatiques et en néoplasmes primaires de la rate. Une affection métastatique est due à une diffusion hématogène et reflète la progression d'affections tumorales. Des séries d'autopsies ont mis en évidence des métastases dans la rate dans 2,3 % à 7,1 % des patients atteints de cancer – un mélanome, un cancer du sein, des poumons, des reins ou des ovaires sont alors les causes les plus fréquentes. Les tumeurs primaires de la rate sont très rares. Elles comprennent les hémangiosarcomes, les hémangiopéricytomes, les plasmocytomes et les histiocytoses fibreuses malignes. L'établissement du diagnostic repose essentiellement sur un examen minutieux de la formule sanguine périphérique et sur l'imagerie de la rate.

gen einer Lymphadenopathie mitbeurteilt werden. Speziell bei Verdacht auf eine myeloproliferative Neoplasie soll bei Vorliegen einer Splenomegalie eine Thrombose intestinaler Gefässe ausgeschlossen werden, die nicht selten klinisch inapparent verlaufen kann. Sinnvolle Laborparameter sind unter anderem die LDH als Proliferationsmarker sowie eine Serum-Eiweiss-Elektrophorese und Immunfixation.

Eine diagnostische Splenektomie sollte bei unklarer Splenomegalie insbesondere beim asymptomatischen Patienten möglichst vermieden werden, und auch die therapeutische Splenektomie ist heute abgesehen von den primären Milztumoren in aller Regel nicht indiziert.

Korrespondenz
Kornelius.Arn@luks.ch

Literatur

Krajewski KM et al. Spleen in haematological malignancies: spectrum of imaging findings. *Br J Radiol.* 2012;85(1009): 81–92.

Kienle DL. Die Milz bei hämato-onkologischen Erkrankungen. *Therapeutische Umschau* 2013;70: 163-169.

Lam KY, Tang V. Metastatic tumors to the spleen: a 25-year clinicopathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 526–530.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds.) *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (Revised 4th Edition). IARC, Lyon 2017.