



Burkitt Lymphom (BL)

Diagnostische Empfehlung

| Methode | Antikoagulans | Empfehlung |
|-----------------------|-------------------|------------|
| Zytomorphologie | EDTA | obligat |
| Immunphänotypisierung | EDTA oder Heparin | obligat |
| Chromosomenanalyse | Heparin | obligat |
| FISH | EDTA oder Heparin | obligat* |
| Molekulargenetik | EDTA oder Heparin | fakultativ |

*als Untersuchungsmaterial für die FISH Analyse empfehlen wir nicht fixierte, ungefärbte Ausstriche

Das Burkitt Lymphom (BL) zählt zu den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen und zeichnet sich durch eine außerordentlich hohe Zellteilungsrate der B-Lymphozyten aus.

Klassifikation

Nach WHO werden 3 klinische Varianten unterschieden: das **endemische BL** findet sich vor allem in den tropischen Regionen z.B. in Afrika und wird mit einer tumorinduzierenden Wirkung durch EBV assoziiert. Es zählt dort zu den häufigsten Tumorerkrankungen bei Kindern zwischen 4-7 Jahren. Das **sporadische BL** tritt in gemäßigten Klimazonen (v.a. USA und Westeuropa) mit einer eher geringen Inzidenz von 1-2% aller Lymphome auf. Das Durchschnittsalter bei Erwachsenen liegt hier bei 30 Jahren, wobei Männer doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen. Das **Immundefizienz-assoziierte BL** wird in Zusammenhang mit Virusinfektionen gebracht und wird primär in HIV-infizierten Patienten beobachtet. Eine leukämische Verlaufsform des BL ist durch eine Knochenmarkinfiltration von über 25% lymphatischer Blasten im Knochenmark gekennzeichnet und wird als Burkitt-Leukämie (früher „reife B-ALL“) bezeichnet.

Zu einer in der WHO 2017 beschriebenen neuen provisorischen Entität zählt das “Burkitt-like” Lymphom mit 11q Veränderungen. Das Burkitt-like Lymphom mit 11q Veränderung ähnelt dem BL in Morphologie und Genexpressionsprofil, unterscheidet sich von diesem jedoch zytogenetisch.

Diagnostik

Da es keine Methode gibt, die den Goldstandard in der Diagnostik des Burkitt Lymphoms bzw. der Burkitt-Leukämie darstellt, ist ein integrierter diagnostischer Ansatz unter Berücksichtigung der Morphologie/Histologie, des Immunphänotyps und der Genetik zentral. Aufgrund der häufigen ZNS-Beteiligung, insbesondere vor dem Hintergrund einer Burkitt-Leukämie, sollte zusätzlich eine Liquoruntersuchung in Betracht gezogen werden.

Zytomorphologie

Die Zytomorphologie und Histologie ist für die Steuerung der nachgeordneten Diagnostik richtungsweisend. So ermöglicht die Beurteilung des Knochenmarkausstrichs eine erste wegweisende Aussage, ob eine Lymphominfiltration besteht oder möglich ist. Auch für die Beurteilung des Reifegrads der Lymphome sind Zytomorphologie und Histologie nützlich.

In der Zytomorphologie zeigt sich oft ein charakteristischer Phänotyp mit mittelgroßen blastären Formen, die sich durch ein tief-basophiles Zytoplasma mit charakteristischer Vakuolisierung auszeichnen.

Immunphänotypisierung

In der Immunphänotypisierung findet man die meist mittelgroßen malignen Zellen häufig im erweiterten Blastengate (mittleres SSC, CD45+-low). Typisch ist eine Expression von CD19, CD20, CD79b und FMC7 bei gleichzeitiger Expression von CD10 und sowie häufig CD38 und IgM. CD23 und CD5 sind negativ. Die Abgrenzung gegenüber einer B-lymphoblastischen Neoplasie erfolgt über die fehlende Expression unreifer Marker (CD34, TdT) und über das Vorhandensein einer Leichtkettenexpression.



Chromosomenanalyse

Charakteristisch für das BL sind chromosomale Veränderungen, die das *MYC*-Gen auf Chromosom 8 betreffen. Hier tritt am häufigsten die Translokation **t(8;14)(q24;q32)** auf, die mit einem *IGH-MYC*-Rearrangement einhergeht. In selteneren Fällen kann es auch zu Rearrangements mit dem Locus der Immunglobulin Leichtkette lambda auf Chromosom 22 (*IGL-MYC/t(8;22)(q24;q11)*) bzw. kappa auf Chromosom 2 (*IGK-MYC/t(2;8)(p12;q24)*) kommen. Zu weiteren charakteristischen Aberrationen zählt der **Zugewinn des langen Arms von Chromosom 1 (+1q)**, die **Trisomie 7** sowie die **Trisomie 12**.

Obwohl *MYC*-Rearrangements charakteristisch für das BL sind, sind sie nicht spezifisch für diese Entität. Sie finden sich auch bei anderen reifen B-Zellneoplasien wie z.B. beim **diffus großzelligen B-Zelllymphom (DLBCL)** oder dem hochmalignen **B-Zelllymphom mit *MYC* und *BCL2* und/oder *BCL6* Rearrangement (HGBL)**. Letztere Kategorie (früher bezeichnet als „double hit lymphoma“ oder „triple hit lymphoma“) zeigen eine variable Morphologie von DLBCL, Burkitt Lymphom und selten auch follikulären Lymphomen. Es handelt sich bei den HGBL meist um **aggressive Lymphome mit ungünstiger Prognose** (siehe auch weiterführende Informationen zu **HGBL**). Im Vergleich zu anderen Lymphomen mit *MYC*-Rearrangement sind die Karyotypen beim Burkitt Lymphom weniger komplex.

Das Burkitt-like Lymphom weist anstatt eines *MYC*-Rearrangements proximale Zugewinne und Verluste der Telomerregion des langen Arms eines Chromosoms 11 auf. Dabei wurde als kleinster deletierter Bereich die Region 11q24.1-ter und als kleinster amplifizierter Bereich die Region 11q23.2-23.3 beschrieben. Die für das BL typischen 1q-Zugewinne sind in dieser neuen provisorischen Entität nicht beobachtet worden, dafür aber eine Assoziation mit komplexeren Karyotypen (Aukema et al. 2015, Salaverria et al. 2014).

Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)

Eine zentrale Rolle kommt der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) bei dem Nachweis (BL) bzw. Ausschluss (Burkitt-like) eines *MYC*-Rearrangements (8q24) zu. Der Einsatz von FISH-Sonden zum Nachweis eines *BCL6*- und *BCL2*-Rearrangements ermöglicht es zu überprüfen, ob ein hochmalignes B-Zell-Lymphom mit *MYC* und *BCL2* und/oder *BCL6*-Rearrangement vorliegt. Darüber hinaus können, in Ergänzung zur klassischen Chromosomenanalyse, mittels „chromosome painting“ mit 1-3 Farben bzw. 24-Farben-FISH für das BL typische (z.B. Trisomie 12) sowie komplizierte Chromosomenaberrationen abgeklärt bzw. validiert werden.

Molekulargenetik

Während die t(8;14) eine Dysregulation des *MYC*-Gens zur Folge hat, aktivieren Mutationen in *TCF3*, *ID3* und *CCND3* den *TCF3*-Signalweg. Die Kombination aus beiden Ereignissen spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung eines BL und führt sowohl zu einer erhöhten Proliferation als auch zu einem verstärkten Überleben der BL-Zellen. 70% der sporadischen BL zeigen Mutationen in den Genen *TCF3* (auch bekannt als *E2A*). Des Weiteren zeigten sich vermehrt Mutationen in den Genen *TP53* (60%), *MYC* (49%) sowie *ID3* (36%) (Haberl et al. 2016). Weitere rekurrent auftretende Mutationen wurden in den Genen *CCND3*, *RHOA*, *SMARCA4* und *ARID1A* beschrieben.

Prognose

Da es sich bei dem BL um einen aggressiv wachsenden Tumor handelt, ist eine frühzeitige Therapie erforderlich. Eine intensive Kombinationschemotherapie führt bei 90% der Patienten im frühen Stadium und 60-80% der Patienten im fortgeschrittenen Stadium zu einer Heilung.

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/diagnostisches-angebot/reife-b-zellneoplasien/burkitt-lymphom-bl.html#referenze>