



## Klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential (CHIP)

### Diagnostische Empfehlung

Methode	Antikoagulans	Empfehlung
Zytomorphologie	EDTA	obligat
Immunphänotypisierung	-	nein
Chromosomenanalyse	Heparin	obligat
FISH	-	nein
Molekulargenetik	EDTA oder Heparin	obligat

Unter der klonalen Hämatopoese von unbestimmtem Potential (*clonal hematopoiesis of indeterminate potential*, CHIP) versteht man das Vorliegen von somatischen Mutationen in Blut- oder Knochenmarkzellen bei Abwesenheit von Anzeichen einer hämatologischen Neoplasie. Die Inzidenz einer CHIP nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Während bei Personen unter 40 Jahren nur in seltenen Fällen CHIP identifiziert wurde, wurde ab einem Alter von 70 Jahren eine klonale Hämatopoese bereits bei etwa 10% der Personen nachgewiesen. Ähnlich wie bei Patienten mit MGUS oder mit einer MBL zeigte sich auch bei Patienten mit CHIP ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer hämatologischen Neoplasie. Dieses Risiko war bei Personen mit klonaler Hämatopoese 11 bis 13-fach erhöht, jedoch war die Transformationsrate insgesamt mit 0,5-1% pro Jahr relativ gering.

MGUS: monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

MBL: monoklonale B-Zelllymphozytose

### Klassifikation

CHIP wurde erst kürzlich als neuer Begriff eingeführt (Steensma et al. 2015). Durch große Studien von insgesamt über 30.000 Blutproben konnte vorher gezeigt werden, dass bei Personen mit unauffälligem Blutbild Genmutationen identifiziert werden können, die bislang vorwiegend bei Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) oder einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) gefunden worden waren (Genovese et al. 2014, Jaiswal et al. 2014, Xie et al. 2014). Am häufigsten waren die Gene *DNMT3A*, *TET2* und *ASXL1* betroffen.

### Kennzeichen von CHIP (Steensma et al. 2015)

- ✓ Nachweis einer klonalen Hämatopoese\*
- ✓ Abwesenheit von Dysplasien der Hämatopoese im Knochenmark
- ✓ Keine Blastenvermehrung im Knochenmark/Blut
- ✓ Ausschluss von paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), MGUS und MBL
- ✓ Progressionsrate von 0,5-1% pro Jahr

\*somatische Mutation mit einer Allelfrequenz von mindestens 2% in einem der Gene: *DNMT3A*, *TET2*, *JAK2*, *SF3B1*, *ASXL1*, *TP53*, *CBL*, *GNB1*, *BCOR*, *U2AF1*, *CREBBP*, *CUX1*, *SRSF2*, *MLL2*, *SETD2*, *SETDB1*, *GNAS*, *PPM1D*, *BCORL1*

### Abgrenzung zu MDS

Neben CHIP stellen auch CCUS (klonale Zytopenie unbekannter Signifikanz), ICUS (idiopathische Zytopenien unbekannter Signifikanz) und IDUS (idiopathische Dysplasien unbekannter Signifikanz) mögliche Vorstadien eines MDS dar und zeichnen sich durch folgende Eigenschaften aus:

1. Auftreten ohne klinische Manifestation
2. Übergang in ein MDS nach einer unbestimmten Zeit
3. Progress in eine andere myeloische Neoplasie
4. Progress in eine hämatologische oder auch nicht-hämatologische Erkrankung

Besteht bei Vorliegen einer klonalen Hämatopoese zusätzliche eine Zytopenie so wird dieses als CCUS bezeichnet. CHIP und CCUS unterscheiden sich von ICUS und IDUS durch den Nachweis einer Klonalität. Bei IDUS liegt wie beim MDS zusätzlich eine Dysplasie vor.



Tabelle 1: Abgrenzung von CHIP, ICUS, IDUS und CCUS zu MDS (Valent et al., 2017)

	CHIP	CCUS	ICUS	IDUS	Niedrigrisiko MDS	Hochrisiko MDS
<b>Monoklonal/Oligoklonal</b>	+	+	-/+	+/-	+	+
<b>Dysplasie</b>	-	-	-	+	+	+
<b>Zytopenie</b>	-	+	+	-	+	+
<b>KM Blasten</b>	<5%	<5%	<5%	<5%	<5%	<20%
<b>Abnorme Durchflusszytometrie</b>	+/-	+/-	+/-	+/-	++	+++
<b>Zytogenetische Aberrationen</b>	+/-	-	+/-	+/-	+	++
<b>Molekulare Aberrationen</b>	+	+	-	-	++	+++

## Diagnostik

### Zytomorphologie und Chromosomenanalyse

Die Methoden der Zytomorphologie und Chromosomenanalyse sollten im Rahmen eines molekulargenetischen Befundes, der schließlich als CHIP interpretiert werden soll, hinzugezogen werden. Dazu muss speziell das Blutbild keine Zytopenien und keine Dysplasien aufweisen.

### Molekulargenetik

#### Unterscheidung CHIP vs. MDS schwierig

Der alleinige Nachweis von Mutationen in einem der bei AML und MDS häufig mutierten Genen erlaubt keine Unterscheidung zwischen CHIP und MDS (siehe auch Diagnostik **MDS (Molekulargenetik)**). Ein fließender Übergang zwischen CHIP und MDS wird als wahrscheinlich angenommen. Insgesamt sind MDS molekulargenetisch komplexer: es werden meist zwei oder mehr Mutationen gefunden und die Mutationslast liegt in der Regel über 10% (Haferlach et al. 2014, Malcovati et al. 2017, Sperling et al. 2016). Da es während der Entwicklung zum MDS, MPN oder AML zu einer Anhäufung mehrerer Mutationen kommt (z.B. Genovese et al. 2014), wird empfohlen, in fraglichen Fällen Untersuchungen im Verlauf vorzunehmen. Die Tabelle zeigt eine Übersicht relevanter Mutationen bei MDS und CHIP.



Tabelle 2: Somatische Gen-Mutationen bei MDS und CHIP (Valent et al. 2017)

Gen	Chromosomen-Lokalisation	Häufigkeit*	
		MDS	CHIP
NRAS	1p13.2	+/-	-
DNMT3A	2p23	+	+
SF3B1	2q33.1	+	+/-
IDH1	2q33.3	+/-	-
GATA2	3q21.3	-	-
KIT	4q11-12	+/-	-
TET2	4q24	+	+
NPM1	5q35.1	-	-
EZH2	7q35-36	+/-	-
JAK2	9p24	+/-	+
CBL	11q23.3	+/-	+/-
KRAS	12p12-11	-	-
ETV6	12p13	-	-
FLT3	13q12	-	-
IDH2	15q26.1	-	-
TP53	17p13.1	+/-	+/-
PRPF8	17p13.3	-	-
SRSF2	17q25.1	+	+/-
CEBPA	19q13.1	-	-
ASXL1	20q11	+	+
U2AF1	21q22.31	+/-	-
RUNX1	21q22.12	+/-	-
BCOR	Xp11.4	-	-
ZRSR2	Xp22.1	+/-	-
STAG2	Xq25	+/-	-

\*Definition der Häufigkeit: -, <1%; +/-, 1-10%; +, >10% aller Patienten. Gen-Namen entsprechend der Standardnomenklatur. MDS, Myelodysplastisches Syndrom; CHIP, klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potential. Die Anwesenheit multipler Mutationen (z.B. SF3B1, SRSF2) erhöht die Wahrscheinlichkeit einer MDS-Diagnose bzw., dass der Patient ein MDS entwickelt.



## Prognose

### Auftreten von Mutationen erhöht Risiko für Transformation in MDS

Daten einer großen internationalen Studie liefern erste Hinweise, dass der Nachweis von Mutationen bei Patienten mit einer idiopathischen Zytopenie einen prädiktiven Wert hat. Patienten, bei denen keine Mutation nachgewiesen wurde, hatten ein Risiko von ca. 1% pro Jahr eine myeloische Neoplasie zu entwickeln, wohingegen Patienten mit einer Mutation in einem der Spliceosom-Gene (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSF2*) oder einem Nachweis einer *TET2*, *ASXL1* oder *DNMT3A* Mutation in Kombination mit einer weiteren Mutation ein Risiko von ca. 20% pro Jahr hatten. Bei Patienten, die ein anderes Mutationsmuster aufwiesen, lag das Risiko bei ca. 10% pro Jahr (Malcovati et al. 2017).

Darüber hinaus zeigte sich durch eine Whole-Exome Sequencing Analyse von über 17.000 nicht auf hämatologische Erkrankungen selektierten DNA-Proben aus peripherem Blut, dass eine altersbedingte klonale Hämatopoese sowohl mit einem erhöhten Krebsrisiko als auch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Jaiswal et al. 2014).

### Identifikation von CHIP möglicherweise künftig für Stammzelltransplantation von Bedeutung

In einer retrospektiven Analyse wurde gezeigt, dass Patienten mit CHIP nach autologer Stammzelltransplantation zur Therapie von Lymphomen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer therapieassoziierten myeloischen Neoplasie aufwiesen. Darüber hinaus war das Gesamtüberleben signifikant reduziert (Gibson et al. 2017). Eine weitere Gruppe veröffentlichte Fallberichte zum Auftreten von Spenderzelleukämien nach allogener Stammzelltransplantation im Zusammenhang mit CHIP-positiven Spendern (Gondek et al. 2016). Es werden jedoch weitere Studien erforderlich sein, um das potentielle Risiko von CHIP bei Stammzelltransplantationen genauer einzuschätzen.

## Empfehlung

Ein Screening auf das Vorliegen einer CHIP bei Personen mit normalem Blutbild wird nicht empfohlen (Heuser et al. 2016). Oft handelt es sich beim Nachweis einer klonalen Hämatopoese um einen Zufallsbefund. Bei einem normalen Blutbild sollte bei Patienten mit CHIP in regelmäßigen Abständen (zunächst nach 3 Monaten, später alle 12 Monate) ein Differenzialblutbild erstellt werden, um eine mögliche Progression zu erkennen. Liegt bei dem Patienten eine periphere Zytopenie vor, wird initial eine Knochenmarkpunktion und ein Differenzialblutbild nach 1, 2 und 3 Monaten sowie folgend alle 3 Monate empfohlen (Heuser et al. 2016).

## Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/diagnostisches-angebot/sonstige-maligne-und-benigne-erkrankungen/klonale-haematopoese-von-unbestimmtem-potential-chip.html#referenzen>