



Morbus Waldenström

Diagnostische Empfehlung

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



Stand: Oktober 2018

Der Morbus Waldenström (auch Waldenströms Makroglobulinämie) ist eine seltene chronische lymphoproliferative Erkrankung, die meist indolent verläuft. Nur 10-15% der Patienten zeigen eine schnellere Progression der Erkrankung. Die Inzidenz beträgt 3:1.000.000. Männer erkranken etwa doppelt so häufig wie Frauen, wobei insbesondere ältere Menschen (>65 Jahre) betroffen sind.

Klassifikation

Nach der WHO-Klassifikation von 2017 wird der Morbus Waldenström den reifen B-Zellneoplasien und hier den Lymphoplasmazytischen Lymphomen (LPL) zugeordnet. Charakteristisch für M. Waldenström sind eine lymphoplasmazytäre Infiltration des Knochenmarks sowie ein monoklonales Immunglobulin M (IgM). Ursprung der pathologischen Zellpopulation sind vermutlich B-Zellen, die noch keinen Isotypwechsel jedoch bereits die Reaktion im Keimzentrum durchlaufen haben.

Morbus Waldenström WHO-Klassifikation 2017 (Swerdlow et al. 2017)

Reife B-Zell Neoplasie

Lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL)
- Morbus Waldenström

M. Waldenström kann aus IgM-MGUS entstehen

Die Labordiagnose IgM-MGUS (monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz) entwickelt sich mit einer Progressionsrate von 1,5-2% pro Jahr zu einem M. Waldenström (Kyle et al. 2003). Die IgM-MGUS ist definiert durch eine monoklonale IgM-Konzentration im Serum von unter 30 g/l sowie weniger als 10% Plasmazellen im Knochenmark.

Fakten

>90%

der Patienten hat eine MYD88-Mutation (Treon et al. 2012)

Diagnostik

Zytomorphologie

In der Diagnostik der verschiedenen Lymphomentitäten ist die Zytomorphologie und Histologie für die Steuerung der nachgeordneten Diagnostik richtungsweisend. Zum einen ermöglicht die Beurteilung des Blut- und Knochenmarksausstrichs eine erste wegweisende Aussage, ob eine Lymphomauschwemmung besteht oder möglich ist. Auch für die Beurteilung des Reifegrads der Lymphome sind Zytomorphologie und Histologie nützlich.

Chromosomenanalyse

6q-Deletion charakteristisch für M. Waldenström

Die häufigste chromosomale Veränderung beim M. Waldenström stellt eine Deletion im langen Arm von Chromosom 6 (6q-Deletion) dar. Diese Aberration tritt etwa bei der Hälfte aller Patienten auf. Jedoch ist die 6q-Deletion nicht spezifisch für den M. Waldenström, sondern findet sich auch häufig bei anderen reifen B-Zellneoplasien wie beispielsweise der CLL oder dem Marginalzonenlymphom (MZL). Ein Zugewinn des kurzen Arms von Chromosom 6 (6p-Zugewinn) findet sich als zweithäufigste chromosomale Aberration, jedoch ausschließlich in Kombination mit einer 6q-Deletion. Charakteristisch für den M. Waldenström scheinen ganze bzw. partielle Zugewinne von Chromosom 4 sowie ein Zugewinn des langen Arms von Chromosom 8 zu sein. Außerdem treten interstitielle Deletionen im langen Arm von Chromosom 13 auf, wobei dieselbe minimal deletierte Region wie bei der CLL betroffen ist. Patienten mit M. Waldenström können Zugewinne der Chromosomen 3 und 18 aufweisen, die auch bei Patienten mit MZL beschrieben sind. Darüber hinaus kommen ATM-Deletionen (11q-Deletionen) vor. Die Deletion des TP53-Gens (17p-Deletion) ist, wie bei anderen reifen B-Zellneoplasien, mit einem eher ungünstigen Verlauf assoziiert. Rearrangements des IGH-Locus treten im Vergleich zu anderen reifen B-Zellneoplasien bei M. Waldenström sehr selten auf (Braggio et al. 2012).

Molekulargenetik

Mutation im MYD88-Gen charakteristisch beim M. Waldenström

Molekulargenetisch ist beim M. Waldenström die L265P-Mutation im MYD88-Gen von Bedeutung. Bei Patienten mit IgM-MGUS wurde die L265P-Mutation im MYD88-Gen in geringerer Frequenz als beim M. Waldenström festgestellt (Treon et al. 2012, Varettoni et al. 2013).



Diese Mutation tritt bei etwa 90% aller Lymphoplasmazytischen Lymphome auf (Treon et al. 2012). Darüber hinaus kommt bei etwa 30% der Patienten mit M. Waldenström die S338X-Mutation im *CXCR4*-Gen vor (Roccaro et al. 2014, Efebera et al. 2014). Bei anderen reifen B-Zellneoplasien treten diese Mutationen bei weniger als 10% der Patienten auf. *ARID1A*-Mutationen finden sich bei etwa 17% der Patienten (Treon et al. 2012).

Molekulare Marker beim M. Waldenström:

- *MYD88* L265P
- *CXCR4* S338X
- *ARID1A*

Prognose

ISSWM-Scoring System

Das „International scoring system for Waldenström’s macroglobulinemia“ (ISSWM) teilt den M. Waldenström unter Berücksichtigung der prognostischen Parameter Alter, β_2 -Mikroglobulin-Spiegel, Zytopenien und Höhe der Gammopathie in drei Risikogruppen ein (siehe Tabelle 1).

Risikofaktoren ISSWM

- Alter \geq 65 Jahre
- Hb \leq 11,5 g/dl
- Thrombozyten \leq 100.000 / μ l
- β_2 -Mikroglobulin $>$ 3mg/l
- IgM $>$ 70g/l

Tabelle 1: ISSWM Risikoscore (Morel et al. 2009, Onkopedia Leitlinie M. Waldenström 2017)

Anzahl Risikofaktoren	Rezidivrisiko	5-Jahresüberlebensrate
0-1 (außer Alter)	niedrig	87%
2 oder Alter \geq 65 Jahre	intermediär	68%
\geq 3	hoch	36%

Es ist zu berücksichtigen, dass diese Daten vor der Einführung der kombinierten Immunchemotherapie mit Rituximab erhoben wurden und auch die o.g. Genmutationen nicht berücksichtigen.

MYD88- und *CXCR4*-Mutationen prognostisch relevant

Das Vorliegen einer Mutation im *MYD88*-Gen ist mit einem verringerten Progressionsrisiko assoziiert (Varettoni et al. 2013). Die Mutation im *CXCR4*-Gen scheint zu einer Progression beizutragen, mit einem kürzeren Überleben assoziiert zu sein und tritt häufiger bei Patienten mit extramedullärer Manifestation auf. Die günstigste Prognose zeigt die Konstellation *MYD88* mutiert und *CXCR4* Wildtyp. Dieses hat auch therapeutische Konsequenzen (Roccaro et al. 2014).

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/en/diagnostisches-angebot/mature-b-cell-neoplasms/waldenstroems-macroglobulinemia.html#referenzen>