



## Atypische chronische myeloische Leukämie (aCML)

### Diagnostische Empfehlung

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



Die *BCR-ABL1*-negative atypische chronische myeloische Leukämie (aCML) ist eine seltene Entität aus dem Überschneidungsbereich myelodysplastischer und myeloproliferativer Erkrankungen.

### Klassifikation

Die aCML zählt gemäß WHO-Klassifikation 2017 zu den myelodysplastischen/ myeloproliferativen Neoplasien (MDS/MPN).

#### aCML WHO-Klassifikation 2017

#### Myelodysplastische/ myeloproliferative Neoplasie Atypische chronische myeloische Leukämie (aCML), *BCR-ABL1* negativ

##### Diagnose-Kriterien nach WHO 2017:

- ④ Eine Leukozytose ( $\geq 13 \times 10^9/l$ ) mit einer gesteigerten und dysplastischen Granulopoese im peripheren Blut (PB) mit granulopoetischen Vorläuferzellen  $\geq 10\%$  aller Leukozyten
- ④ Keine oder minimale Basophile  $< 2\%$  im PB
- ④ Keine oder minimale Monozytose  $< 10\%$  im PB
- ④ Hyperzelluläres Knochenmark mit Granulozytenproliferation und -dysplasie; mit oder ohne Dysplasie der Erythrozyten und Megakaryozyten
- ④  $< 20\%$  Blasten im PB und Knochenmark
- ④ Ausschluss eines *PDGFRA*-, *PDGFRB*- oder *FGFR1*-Rearrangements sowie eines *PCM1-JAK2*-Rearrangements
- ④ Ausschluss einer *BCR-ABL1* positiven CML, oder PMF, PV oder ET

### Diagnostik

#### Zytomorphologie

Die Zytomorphologie dient zur Abgrenzung gegenüber den anderen myeloproliferativen Erkrankungen (MPN), der CMML und dem myelodysplastischen Syndrom (MDS) sowie zur Sicherung der Diagnose. Außerdem wird sie zur Klassifikation nach WHO benötigt.

#### Chromosomenanalyse

Es treten die bei MPN und MDS bekannten Veränderungen auf. Am häufigsten werden ein Zugewinn eines Chromosoms 8 oder eine Deletion im langen Arm von Chromosom 20 (20q-) beobachtet. Diese Veränderungen sind allerdings nicht spezifisch für die aCML.

#### Molekulargenetik

##### Rekurrente Mutationen bei aCML

Mutationen im *SETBP1*-Gen ("set binding protein 1") wurden bei ca. 25-30% aller Fälle beschrieben (Piazza et al. 2013). Mutationen im *ETNK1*-Gen ("ethanolamine kinase 1") konnten bei 9% der aCML-Patienten nachgewiesen werden (Gambacorti-Passerini et al. 2014).

Ferner kommen Mutationen in den *ASXL1*- (ca. 65%), *TET2*- und *SRSF2*-Genen (jeweils ca. 40%) vor (Meggendorfer et al. 2013). Diese Mutationen finden sich auch bei anderen myeloischen Erkrankungen. Sie können als Klonalitätsmarker zur Abgrenzung einer aCML von reaktiven Prozessen und zur Verlaufsdagnostik verwendet werden.

Im Gegensatz zur chronischen Neutrophilenleukämie (CNL) kommen Mutationen im *CSF3R*-Gen („receptor for colony stimulating factor 3“) nur bei etwa 3% der Patienten mit aCML vor (Meggendorfer et al. 2014).

In geringer Frequenz wurden darüber hinaus Mutationen u.a. in *CALR*, *CBL*, *IDH2*, *JAK2* und *NRAS* bei Patienten mit aCML beschrieben.

Wie neuere Untersuchungen zeigten, liegen bei aCML im Gegensatz zu MPN und MDS kaum Mutationen im JAK-STAT-Signalweg (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) vor, während der RAS-Signalweg (*NRAS*, *KRAS*, *CBL*) mit 37% (vs. 5-9% bei MPN/MDS) häufiger betroffen ist (Meggendorfer et al. 2018).



### Empfehlung

Es ist zu beachten, dass gemäß WHO 2017 im Rahmen der Differentialdiagnosen bei Nachweis einer *CSF3R*-Mutation morphologisch eine CNL ausgeschlossen werden sollte. Ebenso sollte bei Nachweis einer *JAK2*-, *CALR*- oder *MPL*-Mutation anhand der Historie eine akzelerierte Phase einer MPN ausgeschlossen werden.

Im Gegensatz dazu stützt nach WHO 2017 das Vorliegen einer *SETBP1*- oder *ETNK1*-Mutation die Diagnose einer atypischen CML.

### Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/myelodysplastische-myeloproliferative-neoplasien-mdsmpn/atypische-chronische-myeloische-leukaemie-acml.html#referenzen>