



## Haarzelleukämie (HZL)

### Diagnostische Empfehlung

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



Die Haarzelleukämie (HZL) stellt eine seltene Erkrankung dar, die meist indolent verläuft. Die Inzidenz beträgt 0,3/100.000 Personen. Das Haupterkrankungsalter liegt bei etwa 50 Jahren. Männer erkranken vier- bis fünfmal häufiger als Frauen. Klinisch imponiert in der Regel eine ausgeprägte Splenomegalie und Panzytopenie. Charakteristisch ist das Auftreten von Haarzellen, mit feinen, haarförmigen Zytoplasmaausläufern.

### Klassifikation

Die HZL gehört laut WHO-Klassifikation 2017 zu den reifen B-Zellneoplasien. Als zentraler molekulargenetischer Befund gilt heute die *BRAF*-Mutation V600E, die praktisch bei allen Patienten mit HZL nachweisbar und zur Abgrenzung gegenüber anderen indolenten Non-Hodgkin Lymphomen hilfreich ist. Gemäß der neuen WHO-Klassifikation ist von der HZL die variante Form der HZL (HZL-v) zu unterscheiden (siehe Tabelle 1). Natürlich weisen beide Erkrankungen zwar einen ähnlichen aber doch unterschiedlichen Phänotyp und Immunphänotyp auf.

**Tabelle 1: HZL WHO-Klassifikation 2017**  
(Swerdlow et al. 2017)

#### Reife B-Zell Neoplasie

Haarzelleukämie	<i>BRAF</i> -Mutation V600E charakteristisch
variante Haarzelleukämie	keine <i>BRAF</i> -Mutation

Patienten mit HZL-v sind, verglichen mit Patienten mit der klassischen HZL, älter und Männer erkranken ähnlich häufig wie Frauen (Matutes et al. 2001). Wichtigster diagnostischer Unterschied ist aber das Fehlen einer *BRAF* Mutation. Im Gegensatz zur klassischen HZL zeigt die HZL-v einen aggressiveren Verlauf mit kürzeren Überlebenszeiten und schlechterem Ansprechen auf herkömmliche Therapieformen.

### Fakten

>90%

der HZL-Patienten haben eine *BRAF* V600E Mutation  
(Onkopedia Leitlinie HZL)

### 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 Knochenmarkausstrichs eine erste wegweisende Aussage, ob eine Lymphomausschwemmung besteht oder möglich ist. Auch für die Beurteilung des Reifegrads der Lymphome sind Zytomorphologie und Histologie nützlich.

#### Immunphänotypisierung

##### Expression von Annexin A1 und CD103 charakteristisch für HZL

Spezifisch für die HZL ist die immunhistochemisch nachweisbare Expression von Annexin A1 (*ANXA1*), diese findet sich bei keiner anderen reifen B-Zellneoplasie. Darüber hinaus wird in der Immunphänotypisierung Expression von CD103, CD11c und CD25 beobachtet. Im Gegensatz zur klassischen HZL ist bei der HZL-v keine Expression von CD25 und Annexin A1 nachweisbar. Dieses sehr spezifische Expressionsmuster kann sehr gut und mit hoher Sensitivität zur Messung der minimalen Resterkrankung verwendet werden.



Tabelle 2: Charakteristische Befunde bei HZL

Antigen	Befund
CD19	+
CD20	+
CD22	+
CD23	+/-
CD25	+
FMC7	+
CD79a	+
CD5	+/-
slg	(+)
CD10	+/-
CD11c	+
CD103	+

#### Chromosomenanalyse / FISH

Diese Analysen sind nicht obligat bei der HZL Diagnostik. Die HZL weist keine charakteristischen Chromosomenaberrationen auf. Es finden sich verschiedene numerische und strukturelle Chromosomenveränderungen bis hin zum komplexen Karyotyp. Teilweise werden Rearrangements unter Involvierung der Loci der Immunglobuline beobachtet.

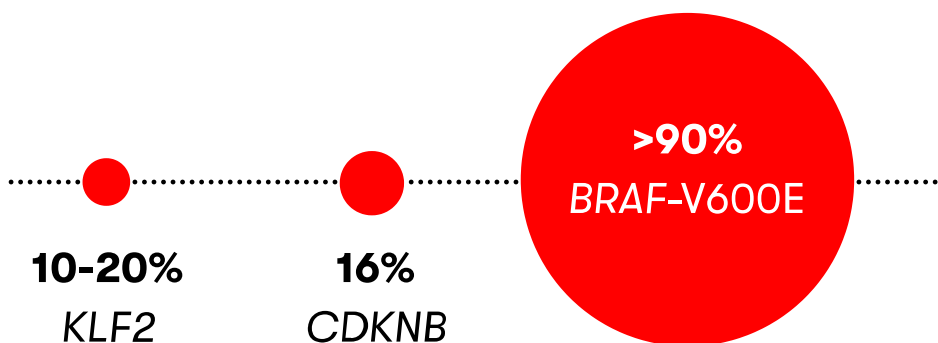
#### Molekulargenetik

##### BRAF-Mutation V600E charakteristisch bei HZL

Bei der Mehrzahl der HZL-Patienten (>85%) treten im *IGHV*-Lokus somatische Hypermutationen auf. Daneben ist bei der HZL die V600E Mutation im *BRAF*-Gen von Bedeutung. Diese Punktmutation tritt bei über 90% der Patienten mit HZL, jedoch äußerst selten bei anderen reifen B-Zellneoplasien auf (Tiacchi et al. 2011, Blomberg et al. 2012). Dadurch kann die Abgrenzung einer HZL von anderen Lymphomen (v.a. HZL-v und SMZL) sehr erleichtert werden. Die leichte Unschärfe des Markers kann aber auch durch die methodisch bedingten Einschränkungen der bisherigen Goldstandards bedingt sein.

Außerdem kann die Quantifizierung der *BRAF*-V600E-Mutation mittels real-time PCR sehr gut und mit hoher Sensitivität als Verlaufsmarker (MRD) eingesetzt werden (Schnittger et al. 2012). Das *BRAF*-Protein (kodiert durch das *BRAF*-Proto-Onkogen auf Chromosoms 7q24) ist ein Mitglied der Serin-Threonin Kinase RAF Familie und eine Schlüsselkomponente des RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweges. Die V600E Mutation im *BRAF*-Gen führt somit zu einer dauerhaften Aktivierung des Signalweges und stellt dadurch das Schlüsselereignis in der molekularen Pathogenese der HZL dar (Falini et al. 2016).

#### Häufige Mutationen bei HZL



Bei der varianten Form der HZL weist ein Großteil der Patienten mit unverändertem *IGHV*-Locus Mutationen im *TP53* Gen auf (Swerdlow et al. 2017).

##### CDKN1B-Mutation am zweithäufigsten bei HZL

Mutationen im *CDKN1B*- Gen stellen mit 16% der HZL-Patienten die zweithäufigsten molekulargenetischen Mutationen dar (Dietrich et al. 2015). *CDKN1B*-Mutationen treten auch gemeinsam mit *BRAF*-Mutationen auf. Obwohl sie nach den bisher vorliegenden Daten keinen Einfluss auf die Prognose der Patienten zeigen, scheinen sie eine wichtige Rolle in der Pathogenese der HZL zu spielen (Dietrich et al. 2015). Außerdem wurden Mutationen in *KLF2*, einem Transkriptionsfaktor welcher an der Homöostase und Differenzierung von B-Zellen beteiligt ist mit einer Häufigkeit von 11-20% gefunden (Falini et al. 2016).



## Prognose

### Die Mehrzahl der HZL-Patienten haben eine normale Lebenserwartung

Die HZL hat bei der Mehrzahl der Patienten eine gute Prognose. Etwa 70% der HZL-Patienten haben eine normale Lebenserwartung. Entscheidend ist das Ansprechen auf die medikamentöse Therapie. Patienten mit einer kompletten Remission haben eine signifikant bessere Prognose als Patienten mit einer partiellen Remission.

Im Unterschied zur klassischen HZL zeigt die HZL-v einen aggressiveren Verlauf mit kürzeren Überlebenszeiten.

## Therapie

### Häufig Rezidiv trotz initial hoher Ansprechrates

Die Therapie von Patienten mit Haarzelleukämie erfolgt in der Regel mittels Purinnukleosid-Analoga (Cladribin, Pentostatin), welche ggf. auch in Kombination mit anti-CD20 monoklonalen Antikörpern gegeben werden können. Dadurch kann für 80 – 85% Patienten eine dauerhafte komplette Remission der Erkrankung über mehrere Jahre erzielt werden, auch wenn bei 40 – 50% der Patienten ein Rezidiv auftritt (Grever et al. 2017). Neue Therapieoptionen, speziell für Patienten mit Rezidiv, beinhalten die Verwendung von BRAF- und MEK-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib), welche den durch die BRAF-V600E-Mutation überaktivierten RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg inhibieren. In zwei klinischen Studien mit Vemurafenib konnten sehr gute Ansprechrates erzielt werden (Ansprechen 96% bzw. 100%, komplette Remission bei 35% bzw. 42%) (Falini et al. 2016). Jedoch zeigten auch diese Patienten eine hohe Rate an Rezidiven durch die Entstehung von Resistenzen gegen die BRAF-Inhibitoren.

Zukünftige Therapiestrategien sollten sich daher auf die Reduzierung der Resistenzbildung fokussieren, beispielsweise durch die Verwendung von neuen BRAF-Inhibitoren, der Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren oder der Kombination von BRAF-Inhibitoren mit anti-CD20 monoklonalen Antikörpern (Falini et al. 2016).

## Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/reife-b-zellneoplasien/haarzelleukaemie-hzl.html#referenzen>