



Monoklonale B-Zelllymphozytose (MBL)

Diagnostische Empfehlung

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



Lässt sich im peripheren Blut bei ansonsten gesunden Individuen eine kleine Population zirkulierender monoklonaler B-Zellen nachweisen, spricht man von einer monoklonalen B-Zell-Lymphozytose (MBL). Diese wird als Vorstufe zur chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) angesehen und weist in diversen Bereichen Parallelen auf (Shanafelt et al. 2010, Vardi et al. 2013, Kern et al. 2012).

Mit Ausnahme von Familien mit gehäuftem Vorkommen von CLL, bei welchen 10% aller Individuen eine MBL entwickeln, ist die MBL bei unter 40-Jährigen sehr selten (Rawstron et al. 2002). Männer haben gegenüber Frauen ein 1,5-2-fach erhöhtes Risiko eine MBL zu entwickeln (Shim et al. 2013). Die Inzidenz steigt mit zunehmendem Lebensalter für beide Geschlechter von ~2% im Alter zwischen 40-59 Jahren auf über 5% bei Menschen im Alter über 60 Jahren an (Kern et al. 2012). Somit ist die Häufigkeit der MBL im Alter 100 x höher als die der CLL (Fazi et al. 2011).

Klassifikation

Die MBL zählt laut WHO-Klassifikation 2017 zu den reifen B-Zellneoplasien und wird hier der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) zugeordnet. Je nach Phänotyp unterscheidet man einen CLL-Typ, atypischen CLL-Typ und den nicht-CLL-Typ. Am häufigsten kommt mit etwa 75% aller Fälle die MBL vom CLL-Typ vor.

MBL WHO-Klassifikation 2017 (Swerdlow et al. 2017)

Reife B-Zell Neoplasie

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Monoklonale B-Zelllymphozytose (MBL): CLL-Typ, atypischer CLL-Typ, nicht-CLL-Typ

Die CLL-Typ MBL wird zudem nach der Größe der monoklonalen B-Zellpopulation im peripheren Blut in eine niedrig-zellige („low-count“, $<0,5 \times 10^9/l$) und eine hoch-zellige („high-count“, $0,5 - 5 \times 10^9/l$) Form weiter unterteilt. Bei der niedrig-zelligen Variante kommt es kaum zu einer Progression in eine CLL, weshalb keine regelmäßigen Verlaufskontrollen empfohlen werden. Im Gegensatz dazu zeigt die hoch-zellige MBL sehr ähnliche phänotypische und (molekular-)genetische Eigenschaften wie eine CLL im Rai-Stadium 0, so dass regelmäßige jährliche Verlaufskontrollen empfohlen werden. Das Progressionsrisiko in eine CLL ist dabei niedrig mit 1% / Jahr.

Diagnostik

Zytomorphologie

Das Blutbild weist meist eine leichte Leukozytose mit Vermehrung reifer Lymphozyten auf, deren Monoklonalität mittels Immunphänotypisierung bewiesen werden muss. Auf eine Knochenmarkpunktion kann verzichtet werden, sie liefert keine zusätzlichen diagnostischen oder prognostischen Ergebnisse.

Immunphänotypisierung

Immunphänotyp ähnelt CLL

Der Immunphänotyp bei MBL entspricht meist dem der CLL und wird unter Berücksichtigung abweichender Befunde in drei Subgruppen unterteilt (Shim et al. 2013, Rawstron et al. 2012) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: MBL-Subgruppen und Immunphänotyp

MBL-Subgruppe	Immunphänotyp
CLL-Typ	CD19 ⁺ , CD5 ⁺ , CD20 ^{dim}
Atypischer CLL-Typ MBL	CD19 ⁺ , CD5 ⁺ , CD20 ^{bright}
Nicht CLL-Typ (CD5 ⁻)	CD19 ⁺ , CD5 ⁻ , CD20 ^{bright}

Chromosomenanalyse

Entsprechend der Ähnlichkeit zur CLL zeigt die MBL chromosomale Aberrationen, die auch bei CLL beobachtet werden. Am häufigsten sind darunter hetero- und homozygote 13q-Deletionen (44%), jedoch wurden auch Veränderungen wie Trisomie 12 und 17p-Deletionen nachgewiesen (Fazi et al. 2011, Kern et al. 2012). Bei der niedrig-zelligen CLL-Typ MBL ist diese Untersuchung nicht indiziert.

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Bei der atypischen CLL-Typ MBL und der nicht-CLL-Typ MBL (CD5⁻) sollte mittels FISH das Vorliegen einer $t(11;14)(q13;q32)$ untersucht werden, um ein Mantelzelllymphom auszuschließen.

Molekulargenetik

Derzeit existieren keine für MBL-spezifischen molekularen Marker. In 75-90% der Fälle finden sich Mutationen der *IGHV*-Gene und es treten die für CLL typischen somatischen Mutationen in *NOTCH1*, *SF3B1*, *ATM* und *P53* mit geringerer Häufigkeit auf. Diese Analysen sind nicht indiziert bei klassischer MBL.

Prognose

Genetische Prognosefaktoren noch nicht gut untersucht

Der genetische Hintergrund der MBL ist noch nicht so gut untersucht wie bei der CLL, bei der die zytogenetischen Aberrationen nach der FISH-Analyse einen wichtigen Prognoseparameter darstellen. Parameter, die bei einer CLL mit einem günstigen bzw. intermediärem Risikoprofil assoziiert sind (alleinige 13q-Deletion, mutierter IGHV-Status bzw. normaler Karyotyp, Trisomie 12), finden sich häufiger bei MBL als bei CLL (Lanasa et al. 2011, Kern et al. 2012). Hingegen finden sich die bei CLL als prognostisch ungünstig bekannten 11q- und 17p-Deletionen, *IGH*-Translokationen sowie *TP53*-Mutationen und ein positiver ZAP70-Status (>20% der Zellen) in der Immunphänotypisierung bei MBL seltener als bei der CLL (Rossi et al. 2009, Kern et al. 2012). Ein Zusammenhang zwischen bestimmten chromosomalen Aberrationen und einem früheren Übergang in eine CLL ist bisher nicht beschrieben, jedoch korrelieren die prognostisch ungünstigen Veränderungen mit einer kürzeren Zeit bis zur Behandlung (Fazi et al. 2011, Kern et al. 2012, Vardi et al. 2013).

Klinischer Verlauf hängt von Lymphozytenzahl bei Diagnose ab



Der klinische Verlauf der MBL scheint davon abzuhängen, ob die MBL bei der Abklärung einer Lymphozytose detektiert oder zufällig während eines Screenings von Personen mit relativ niedrigen Lymphozytenzahlen ("low-count" MBL, Lymphozyten: $<1,2 \times 10^9/l$) identifiziert wird. Während bei Nachweis einer „low-count“ MBL nur ein sehr geringes Risiko einer Progression zu einer CLL besteht, gehen pro Jahr ca. 1-2% der Fälle mit einer „high-count“ MBL (vor allem CLL-like MBL; Lymphozyten: $>3,7 \times 10^9/l$) in eine CLL über (Rossi et al. 2009, Shanafelt et al. 2010, Shim et al. 2013, Vardi et al. 2013).

Empfehlung

Abhängig vom Leukozytenwert sollte bei Patienten mit einer MBL vom CLL-Typ, ähnlich wie bei Patienten mit einem Frühstadium einer CLL, einmal jährlich neben der Anamnese auch eine genaue Blutuntersuchung durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer CLL-atypischen MBL bzw. einer CD5-negativen MBL, wird eine Untersuchung alle 6-12 Monate empfohlen (Rawstron et al. 2009, Shanafelt et al. 2010).

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/reife-b-zellneoplasien/monoklonale-b-zelllymphozytose-mbl.html#referenzen>