



T-Zell-Prolymphozytenleukämie (T-PLL)

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



Die T-Zell-Prolymphozytenleukämie ist eine sehr seltene, meist aggressiv verlaufende maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Die pathologische Zellpopulation entwickelt sich aus reifen T-Zellen, welche die Prägung im Thymus bereits durchlaufen haben. Häufig sind die pathologischen Zellen CD4+/CD8-, es gibt jedoch auch Fälle mit CD4-/CD8+ oder CD4+/CD8+. Das Überleben der Patienten konnte in den letzten Jahren durch die Behandlung mit monoklonalen CD52-Antikörpern (Alemtuzumab) sowie den Einsatz der Stammzelltransplantation deutlich verbessert werden.

Klassifikation

Die T-PLL macht etwa 2% aller reifen lymphatischen Leukämien aus und wird von der WHO als eigene Entität beschrieben.

T-PLL WHO-Klassifikation 2017 (Swerdlow et al. 2017)

Reife T-Zell Neoplasie

- T-Zell-Prolymphozytenleukämie

Es existieren dabei drei morphologische Varianten:

- typische T-PLL
- kleinzellige T-PLL
- zerebriforme T-PLL

Die Diagnose wird anhand der Zytomorphologie und des Immunphänotyps gestellt, wobei die T-PLL-Zellen im peripheren Blut, Knochenmark, Lymphknoten, Milz, Leber oder Haut vorkommen können. Differentialdiagnostisch muss eine Abgrenzung zu anderen reifzelligen Lymphomen erfolgen (Swerdlow et al. 2016).

Diagnostik

Zytomorphologie

Typisch für die T-PLL ist eine Prädominanz der prolymphozytären Zellpopulation in drei Varianten, die sich ansonsten klinisch und immunphänotypisch nicht wesentlich unterscheiden.

Varianten der prolymphozytären Zellpopulation:

- ① 75% typisch mittelgroß prolymphozytär mit leicht aufgelockertem Kern von glatt begrenzter Kontur mit einem deutlichen Nukleolus; das basophile Zytoplasma trägt gelegentlich Ausstülpungen.
- ② 20% kleinzellig mit stark kondensiertem Chromatin und kaum sichtbarem Nukleolus.
- ③ 5% zerebriform mit irregulärer, gefurchter Kernzirkumferenz wie bei Sézary Zellen.

Immunphänotypisierung

Die T-PLL weist eine Leukozytose von meist über $100 \times 10^9/l$ auf und die Zellen exprimieren charakteristische Oberflächenmarker (siehe Tabelle 1).

T-Zell-Lymphome können mithilfe der Immunphänotypisierung über ein aberrantes Phänotyp nachgewiesen werden. So zeigen sie beispielsweise eine Koexpression der Antigene CD4 und CD8. Auch ein Verlust oder eine abgeschwächte Expression bestimmter T-Zell-assoziiierter Antigene wie CD5 oder CD3 können auf ein T-Zell-Lymphom hinweisen. Das Verhältnis von CD4- zu CD8-positiven T-Lymphozyten kann ebenso wie das von T-Zellrezeptor α/β zu γ/δ verschoben sein.



Tabelle 1: Charakteristische Befunde bei T-PLL

Antigen	Befund
CD2	+
CD3	+
CD5	+
CD7	+
CD4+CD8-	+ (60%)
CD4+CD8+	+ (25%)
CD4-CD8+	+/- (15%)
CD52	+

Der Verlust eines Pan-T-Zell-Antigens wird ebenso wie die Koexpression NK-Zell-assoziiierter Marker (CD11b, CD16, CD57) nur selten beobachtet.

Chromosomenanalyse

Inversion von Chromosom 14 charakteristisch bei T-PLL

Die häufigsten chromosomalen Veränderungen bei der T-PLL betreffen das Chromosom 14. Dabei stellt die Inversion 14 (inv(14)(q11q32)) die häufigste Aberration dar und wird bei 80% aller Patienten beobachtet (Matutes et al. 1996). 10% der Fälle weisen eine reziproke Translokation zwischen den homologen Chromosomen 14 auf (t(14;14)(q11;q32)) (Brito-Babapulle, Catovsky 1991). In beiden Fällen kommt es auf molekularer Ebene zu einem Rearrangement des Genlocus des T-Zell-Rezeptors Alpha/Delta (TRA/D) mit dem Proto-Onkogen *TCL-1*, was zu einer vermehrten Expression von *TCL-1* führt (Pekarsky et al. 1999). Ein weiterer Fusionspartner von *TRA/D* ist das Proto-Onkogen *MTCP1*, welches homolog zu *TCL1* ist, und auf dem X-Chromosom in der Bande Xq28 lokalisiert ist (Stern et al. 1993). Somit stellt die t(X;14)(q28;q11) eine weitere typische Aberration bei der T-PLL dar. Darüber hinaus wurden in 70-80% der Fälle Aberrationen des Chromosoms 8 beobachtet. Dazu zählen das i(8)(q10), das idic(8)(p11), die t(8;8)(p11-12;q12) und weitere unbalancierte Aberrationen, die eine Trisomie 8q und somit eine Überexpression des *MYC* Onkogens bedingen (Pekarsky et al. 1999). Daneben wurden 12p13 Deletionen, 13q- Deletionen, sowie Aberrationen des Chromosoms 6 (33%) und des Chromosoms 17 (26%) beobachtet, wobei letztere häufig zu einer Deletion des *TP53*-Gens führen (Soulier et al. 2001). 12p-Deletionen bedingen eine Haploinsuffizienz von *CDKN1B*, für welches eine Funktion in der Pathogenese der T-PLL postuliert wurde (Le Toriellec et al. 2008).

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)

Häufig Deletionen im *ATM*-Locus auf Chromosom 11

Mittels FISH-Analysen und molekulargenetischer Untersuchungen konnten z.T. zytogenetisch kryptische Deletionen auf Chromosom 11 in der Chromosomenbande 11q23 bei der Mehrzahl der Patienten nachgewiesen werden. 11q23-Deletionen treten bei etwa 57% der Fälle auf (Stengel et al. 2016). Auf diesem Genort findet sich das *ATM* (Ataxia telangiectasia mutated) Gen, welches bei T-PLL darüber hinaus häufig mutiert ist (Stilgenbauer 1997). Patienten mit Ataxia-Teleangiectatica (angeborene homozygote *ATM*-Mutation) entwickeln überdurchschnittlich häufig eine T-PLL (Brito-Babapulle et al. 1991). Auch Mutationen in *TP53* lassen sich in 26% der Fälle nachweisen (Stengel et al. 2016).

Molekulargenetik

Aktivierung des *STAT5*-Signalwegs häufig bei T-PLL

Häufige molekulargenetische Mutationen bei der T-PLL betreffen neben *TP53* das *JAK1*- sowie das *JAK3*-Gen, wodurch es zu einer Aktivierung des *STAT5*-Signalwegs kommt, welcher somit eine wichtige Rolle in der Pathogenese der T-PLL zu spielen scheint (Kiel et al. 2014). Für *JAK3*-Mutationen konnte zudem ein negativer Einfluss auf das Überleben der Patienten gezeigt werden, somit könnte *JAK3* als wichtiger prognostischer Marker fungieren (Stengel et al. 2016). Des Weiteren wurden Mutationen im *BCOR*-Gen (Xp11), einem *BCL6* Co-Repressor, beschrieben (Stengel et al. 2016). Die Bedeutung von Mutationen sowohl im *JAK-STAT*-Pathway (*JAK3* und *STAT5B*) als auch in epigenetischen Regulatoren (*EZH2*, *TET2* und *BCOR*) für Entstehung und mögliche Therapie der T-PLL konnte durch hohe Mutationsfrequenzen in den entsprechenden Genen weiter verdeutlicht werden (López et al. 2016).

Prognose

Die insgesamt eher uniform schlechte Prognose und die Seltenheit der T-PLL behindert die prospektive Validierung klinischer oder biologischer Prognosefaktoren. In der klinischen Praxis gibt es derzeit keine validierten Prognosefaktoren, die als Grundlage für spezifische Stratifizierungen und therapeutische Entscheidungen herangezogen werden können.

T-PLL Patienten können in die Register-Studie der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) „Langzeit Nachbeobachtung von Patienten mit CLL, B-PLL, T-PLL, SLL, T/ NK-LGL, HCL und Richter Transformation“ (NCT02863692) an der Universität Köln eingeschlossen werden ([detaillierte Informationen](#)).

Referenzen

Die zugehörigen Referenzen finden Sie hier:

<https://www.mll.com/erkrankungendiagnostik/reife-t-zellneoplasien/t-zell-prolymphozytenleukaemie-t-pll.html#referenzen>