

Die chronische lymphatische Leukämie

M. Goodyer, J. Kaiser, Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

Einführung

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist die in der westlichen Welt am häufigsten vorkommende Leukämieform. In asiatischen Ländern oder bei Personen asiatischen Ursprungs kommt sie hingegen selten vor, was eine genetische Veranlagung nahe legt. Die Krankheit tritt vor allem bei älteren Personen mit einem Alter von über 50 bis 55 Jahren auf. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung liegt bei 70 Jahren. Diese Form der Leukämie tritt selten vor dem Alter von 40 Jahren auf und kommt bei Kindern praktisch nicht vor. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (1.5-2:1).

Klinische Präsentation

Die weitaus häufigste klinische Präsentation ist der zufällige Nachweis einer isolierten Lymphozytose bei einem Check-up oder bei einer Blutentnahme, die aus anderen Gründen erfolgte. Im Fall einer Leukozytose bei einem einfachen Blutbild muss deshalb beim Labor ein Differentialblutbild mit Verteilung der Leukozyten in Auftrag gegeben werden.

Andere klassische Präsentationen beinhalten bei der klinischen Untersuchung die Präsenz von Lymphknotenadenopathien, einer Splenomegalie, von einer oder mehreren Zytopenien bei progressiver Knochenmarkinfiltration oder von einer sekundären autoimmunen Thrombozytopenie.

Im Verlauf der Krankheit kann es bei den Patienten auch zu iterativen Infektionen kommen. Diese können mit einer Immundefizienz aufgrund der Leukämie, mit einer sekundären Hypogammaglobulinämie oder mit leukämiespezifischen Behandlungen in Zusammenhang stehen. Bei einer fortgeschrittenen Erkrankung oder bei einer Transformation in ein hochmalignes Lymphom (Richter Syndrom) kann der Patient eine B-Symptomatik aufweisen (nicht infektiös bedingtes Fieber $>38^{\circ}\text{C}$, Nachtschweiss, Gewichtsverlust $>10\%$.) zu der noch extreme Müdigkeit hinzukommen kann.

Diagnose

In den meisten Fällen ist die Bestätigung der Diagnose einer CLL nicht schwierig. Es genügt eine monoklonale B-Lymphozytose >5 G/l, verbunden mit einer typischen Morphologie (siehe Abbildung) und einem mittels Durchflusszytometrie nachgewiesenen typischen Immunphänotyp (Koexpression CD5/19, CD23 und CD200 positiv, mit einer schwachen Expression des CD20 und der Leichtkette auf der Zelloberfläche).

Die wichtigste Differentialdiagnose eines CD5-positiven lymphoproliferativen Syndroms der B-Lymphozyten ist das Mantelzell-Lymphom. Seltener sind das splenische Marginalzonen-Lymphom, die Prolymphozytenleukämie, das lymphoplasmazytäre Lymphom oder eventuell das diffuse grosszellige B-Zell-Lymphom in der leukämischen Phase, vor allem, wenn es sich um eine Transformation einer zugrunde liegenden CLL handelt.

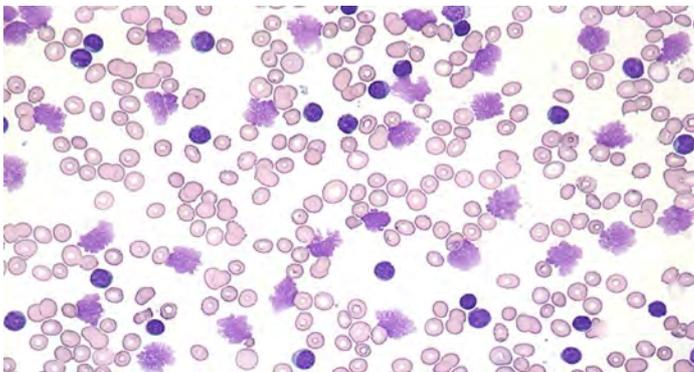


Abbildung 1: Kleine Lymphozyten mit dichtem Chromatin u Anwesenheit von Gumprecht-Kernschatten (geplatzte Lymphozyten)

Es kommt allerdings selten vor, dass die Diagnose nicht durch die Kombination von Klinik (einschliesslich der An-/ oder Abwesenheit von Adenopathien oder einer Splenomegalie), der An-/ oder Abwesenheit

eines Paraproteins oder der zytogenetischen Analysen wie FISH-Analyse der im Mantelzell-Lymphom vorhandenen Translokation $t(11;14)$ bestätigt werden kann. Manchmal kann es sich als notwendig erweisen, eine Exzision eines Lymphknotens oder eine Knochenmarksbiopsie durchzuführen, um den Subtyp des lymphoproliferativen Syndroms in den histopathologischen Analysen zu bestätigen.

Manchmal findet man einen mit einer CLL kompatiblen Phänotyp, jedoch mit einer Konzentration von klonalen Lymphozyten <5 G/l. Dabei handelt es sich meistens um eine monoklonale B-Lymphozytose (MBL), analog zu den MGUS in Zusammenhang mit der monoklonalen Gammopathie. Wie bei den MGUS besteht bei den monoklonalen Lymphozytosen ein gewisses Risiko (1-2 %/Jahr), dass sie sich zu einer CLL entwickeln, vor allem dann, wenn die Konzentration der klonalen Lymphozyten >0.5 G/l beträgt. Die zweite Möglichkeit besteht darin, dass der Patient ein kleinzelliges B-Lymphom präsentiert, was der aleukämischen Form der CLL entspricht.

Prognose

Es bestehen 3 Kategorien prognostischer Faktoren: die Charakteristika des Patienten, vor allem das Alter und andere Begleiterkrankungen; die Reaktion auf frühere Behandlungen (Dauer und Stufe der Reaktion) und die Anzahl Behandlungen, welche der Patient bereits erhalten hat; die Eigenschaften der Krankheit, vor allem die immunphänotypischen Anomalien (Koexpression von $\text{CD}38 > 30\%$), die zytogenetischen Anomalien ($11q-$, $+12$, $13q-$, $17p-$) und die molekularen Anomalien (mutiertes Gen TP53, nicht mutiertes IGHV-Gen). Die zytogenetische Bilanz hat noch an Bedeutung gewonnen, da gewisse Anomalien direkt die Wahl der Therapie beeinflussen. Das Vorhandensein einer Deletion oder Mutation des Gens TP53 weist aufgrund der Chemoresistenz auf eine ungünstige Prognose hin, ausser mit den neuen Behandlungen, die den B-Zell-Rezeptor hemmen. Dabei handelt es sich um Ibrutinib (ein Molekül, das die Tyrosinkinase von Bruton hemmt) und um Idelalisib (ein Antagonist der Isoform δ der Phosphoinositid-3-Kinase).

Versorgung

Wie bei allen niedrigmalignen B-Lymphomen erfordert die Diagnose einer chronischen lymphatischen Leukämie nicht immer die Durchführung einer Behandlung. Die Krankheit ist nicht heilbar, ausser manchmal durch allogene Stammzell-Transplantation. Studien haben nie den Nutzen einer frühzeitigen Behandlung bei asymptomatischen Patienten nachgewiesen. Bei den meisten Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose nur eine isolierte Lymphozytose präsentieren, welche während Jahren stabil bleiben kann oder sich nur wenig entwickelt, ist eine Chemotherapie nur notwendig, wenn die Krankheit symptomatisch geworden ist. Die Standardindikationen für den Beginn einer Chemotherapie finden sich in der Tabelle 1.

Indikationen zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie
Progressive Anämie oder Thrombozytopenie bei progredienter Knochenmarkinfiltration
Massive oder behindernde Lymphknotenadenopathie oder Splenomegalie
B-Symptomatik
Renale oder hepatische Dysfunktion bei kompressiver Adenopathie
Transformation in ein hochmalignes Lymphom
Lymphozytose, die sich in <6 Monaten verdoppelt oder sehr hoch wird
Autoimmune Anämie oder Thrombozytopenie mit inadäquater Reaktion auf eine Kortisontherapie

Literatur

- 1) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017
- 2) Guidelines on the diagnosis, investigation and management of CLL, BCSH

Kontaktpersonen

Dr. med. Matt Goodyer
Dr. med. Julie Kaiser

matthew.goodyer@hopitalvs.ch
julie.kaiser@hopitalrivierachablais.ch