



Monoklonale B Lymphozytose

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen



Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.2 Epidemiologie	2
4 Klinisches Bild	3
4.1 Symptome	3
4.3 Risiko der Progression	3
5 Diagnose	3
5.1 Diagnostik	3
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge	4
8.1 Verlaufskontrolle	4
9 Literatur	5
15 Anschriften der Verfasser	5
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	6

Monoklonale B Lymphozytose

Stand: August 2015

Autoren: Karl-Anton Kreuzer, Monika Brüggemann, Alexander Egle, Michael Gregor, Clemens-Martin Wendtner

1 Zusammenfassung

Die Monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) ist ein relativ häufiger Befund in der hämatologischen Diagnostik. Eine MBL findet sich in der Allgemeinbevölkerung bei etwa 0,5-5%, die Prävalenz steigt mit dem Alter. Die MBL ist keine Krankheit per se, kann aber ein Hinweis auf ein indolentes Non-Hodgkin Lymphom sein.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Die Monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) ist definiert durch den Nachweis einer monoklonalen B-Zell-Population im peripheren Blut mit [2]:

- Leichtkettenrestriktion (kappa:lambda von $\geq 3:1$ oder $< 0,3:1$) *oder*
- monoklonalem Immunglobulin-Schwerkettengen-Rearrangement *oder*
- 25% B-Zellen mit niedriger oder fehlender Expression von Oberflächen-Immunglobulinen *oder*
- eine B-Zellpopulation mit einem aberranten Immunphänotyp

Die entsprechenden Befunde müssen für mindestens 3 Monate reproduzierbar und stabil sein.

Die folgenden Kriterien schließen jedoch eine MBL aus:

- Lymphadenopathie oder Organomegalie *oder*
- assoziierte Autoimmunerkrankung (z.B. AIHA) oder infektiöse Komplikation *oder*
- B-Lymphozyten > 5 G/l im peripheren Blut *oder*
- jedes andere Merkmal einer manifesten lymphoproliferativen Neoplasie

In 80% der Fälle weist die MBL einen CLL-Phänotyp auf („CLL-like MBL“: Leichtkettenrestriktion, $CD5^+/CD19^+/CD20^{low}/CD23^+/Ig^{low}$). Die beiden häufigsten abweichenden Phänotypen sind die MBL mit atypischem CLL-Phänotyp (Leichtkettenrestriktion, $CD5^+/CD19^+/CD20^+/CD23^+/Ig^+$ oder $CD5^+/CD19^+/CD20^{low}/CD23^-/Ig^+$) und die MBL mit Non-CLL-Phänotyp (Leichtkettenrestriktion, $CD5^-/CD19^+/CD20^+/Ig^+$) [3].

2.2 Epidemiologie

Eine MBL findet sich in der Allgemeinbevölkerung bei etwa 0,5-5% [4]. Die Prävalenz ist dabei abhängig von der diagnostischen Methode einerseits und dem Patientenalter andererseits. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz an und ist überdies deutlich erhöht bei Personengruppen

pen mit Verwandten ersten Grades, die an einer manifesten lymphoproliferativen Erkrankung erkrankt sind.

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

Die MBL ist keine Erkrankung, sondern zunächst ein Laborbefund. Sie ist per definitionem asymptomatisch. Klinische Symptome wie Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber o. a. können Hinweis auf eine manifeste, lymphoproliferative Erkrankung sein.

4.3 Risiko der Progression

Für eine MBL beträgt das Risiko für den Übergang in eine behandlungsbedürftige CLL oder ein anderes malignes Lymphom ca. 1-2% pro Jahr [7]. Epidemiologische Untersuchungen belegen individuelle Schwankungen in der Progressionswahrscheinlichkeit [5, 6]. Große Analysen haben andererseits gezeigt, dass nahezu jeder CLL eine MBL vorangeht [1].

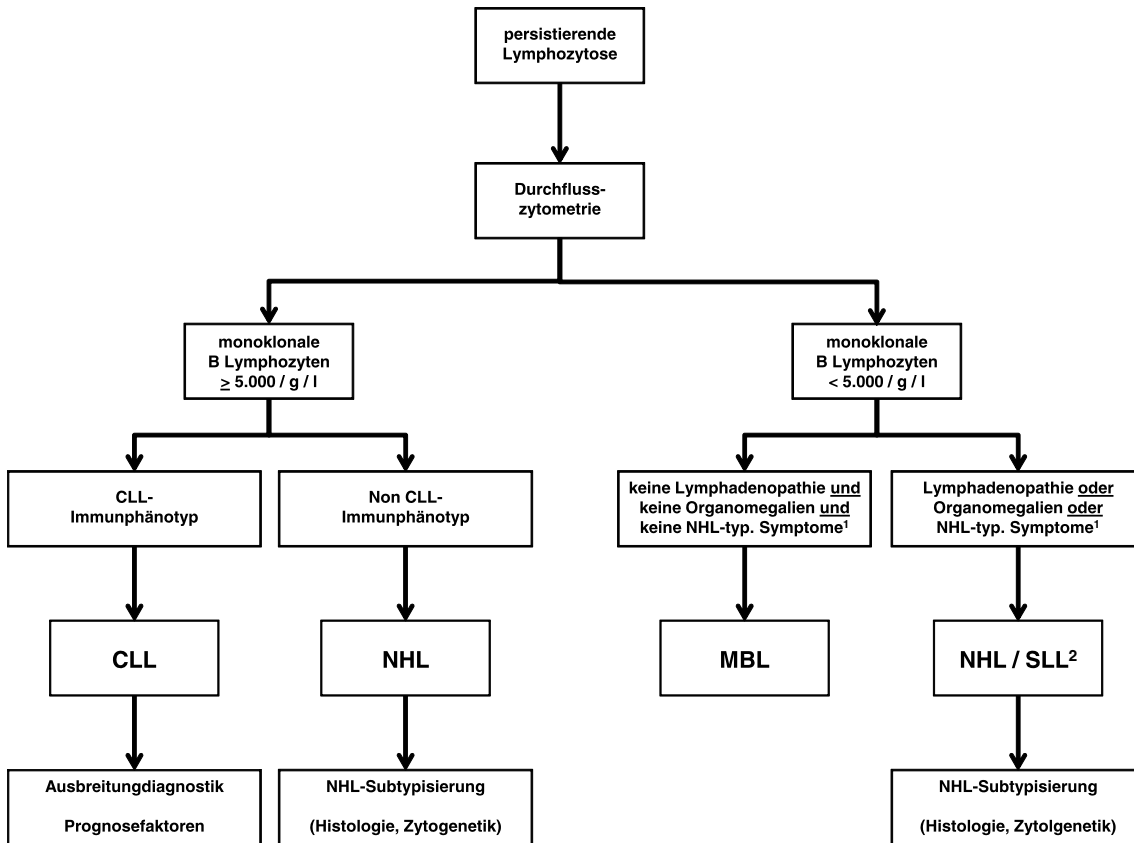
Die bekannten Progressionsfaktoren der CLL erlauben keine zuverlässige Abschätzung der Progressionswahrscheinlichkeit einer „CLL-type-MBL“. Es lässt sich lediglich feststellen, dass die Prävalenz CLL-typischer zytogenetischer (z.B. del(13q)) oder molekulargenetischer Läsionen (z.B. IgHV-Mutationsstatus) mit steigenden Lymphozytenwerten zunimmt [4, 8]. Obwohl größere Studien hierzu noch fehlen, kann derzeit als praktisch relevanter Grenzwert eine monoklonale B-Zell-Lymphozytose von $\geq 1,9$ G/l angesehen werden (s.u.).

5 Diagnose

5.1 Diagnostik

Die Diagnose einer MBL ist häufig ein Zufallsbefund. Liegen konkrete Verdachtsmomente für eine lymphoproliferative Erkrankung vor, insbesondere eine persistierende Lymphozytose, resultiert die Diagnose einer MBL in der Regel aus der entsprechenden Ausschlussdiagnostik. Ein diagnostischer Algorithmus ist in der nachfolgenden Übersicht dargestellt, siehe [Abbildung 1](#).

Abbildung 1: Differentialdiagnostik der B-Zell-Lymphozytose



Legende:

¹ NHL-typische Symptome: B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust), Autoimmunzytopenien, opportunistische Infekte

² Die aleukämische Verlaufsform der CLL wird als kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL) klassifiziert.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Ziele von Verlaufskontrollen sind initial der Ausschluss einer behandlungsbedürftigen, lymphoproliferativen Erkrankung in einem früheren Stadium und im weiteren Verlauf eine möglichst frühzeitige Erfassung der Entwicklung hin zu einer prognostisch ungünstigen oder behandlungsbedürftigen, lymphoproliferativen Erkrankung.

Da 90% der Individuen mit einer MBL und einer stabilen Lymphozytose von <1,9 G/l keine Progredienz über 5 Jahre zeigen, erscheint in diesem Kollektiv eine einmalige Verlaufskontrolle per Immunphänotypisierung 6-12 Monate nach Erstdiagnose als ausreichend [5], siehe [Tabelle 1](#).

Individuen mit einer Lymphozytose $\geq 1,9$ G/l weisen ein höheres Progressionsrisiko auf, weswegen in diesem Kollektiv regelmäßige Kontrollen in Abständen von 6-12 Monaten indiziert erscheinen. Zusätzlich zur Immunphänotypisierung sollte hier auch eine körperliche Untersuchung, evtl. auch erweitert um eine sonographische Untersuchung des Abdomens einschließlich Lymphknoten-Sonographie, zur Erkennung einer Lymphadenopathie oder von Organomegalien durchgeführt werden [5].

Tabelle 1: Kontrollen MBL

Zeitpunkt	Kollektiv	Intervall	Methode
Erstdiagnose	Alle	einmalig	Immunphänotypisierung, klinische Untersuchung
Verlauf	< 1,9 G B-Zellen	einmalig nach 6-12 Monaten	Differentialblutbild, evtl. Immunphänotypisierung
	≥ 1,9 G/l B-Zellen	regelmäßig alle 6-12 Monate	Differentialblutbild, evtl. Immunphänotypisierung, klinische Untersuchung

Ab $\geq 5,0$ G/l B-Zellen oder bei zusätzlichem Auftreten Lymphom-typischer Symptome (z.B. Lymphadenopathie, Splenomegalie, Autoimmun-Zytopenie) liegt eine manifeste lymphoproliferative Erkrankung (CLL etc.) vor. Zur entsprechenden Diagnostik siehe dort.

9 Literatur

1. Landgren O, Albitar M, Ma W et al. B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 360:659-667, 2009. [PMID:19213679](#)
2. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol* 130:325-332, 2005. [DOI:10.1111/j.1365-2141.2005.05550.x](#)
3. Mulligan CS, Thomas ME, Mulligan SP. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008;359:2065-2066, 2008. [PMID:18987375](#)
4. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 359:575-583, 2008. [PMID:18687638](#)
5. Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 430-439, 2009. [PMID:20008229](#)
6. Rossi D, Sozzi E, Puma A et al. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *Br J Haematol* 146:64-675, 2009. [DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.07711.x](#)
7. Shanafelt TD, Ghia P, Lanasa MC et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management. *Leukemia* 24:512-520, 2010. [DOI:10.1038/leu.2009.287](#)
8. Shanafelt TD, Kay NE, Rabe KG et al. Brief report: natural history of individuals with clinically recognized monoclonal B-cell lymphocytosis compared with patients with Rai 0 chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 27:3959-3963, 2009. [DOI:10.1200/JCO.2008.21.2704](#)

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Karl-Anton Kreuzer

Klinikum der Universität zu Köln

Klinik I für Innere Medizin

Kerpener Str. 62

50937 Köln

Tel: 0221 478-97626

karl-anton.kreuzer@uni-koeln.de

Prof. Dr. med. Monika Brüggemann

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Chemnitzstr. 33
24116 Kiel
Tel: 0431 1697-5235
Fax: 0431 1697-1264
m.brueggemann@med2.uni-kiel.de

PD Dr. med. Alexander Egle

Landeskrankenhaus Salzburg
3. Med. Universitätsklinik für Hämatologie
Müllnerhauptstraße 48
A-5020 Salzburg
Tel: 0043 662 4482- 57700
a.egle@salk.at

Dr. med. Michael Gregor

Luzerner Kantonsspital
Departement Medizin
Hämatologische Abteilung
CH-6000 Luzern 16
Tel: 0041 41 205 53 13
michael.gregor@ksl.ch

Prof. Dr. med. Clemens-Martin Wendtner

Klinikum München-Schwabing
Hämatologie, Onkologie, Immunologie,
Palliativmedizin
Kölner Platz 1
80804 München
Tel: 089 3068-2228
Fax: 089 3068-3912
clemens.wendtner@klinikum-muenchen.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen