

# Biklonale hämatologische Neoplasie

Sabrina Jegerlehner, Matthias Weiss, Michele Zoppi

Innere Medizin, Spitalnetz Bern

## Fallschilderung

Die 75-jährige Patientin wurde uns im Oktober 2012 aufgrund eines immobilisierenden lumboradikulären Schmerzsyndroms zur stationären Abklärung und Therapie zugewiesen. Nach Ausschluss einer Myelopathie respektive einer operativ zu behebenden ossären Pathologie zeigte sich unter konservativer Therapie ein guter Spontanverlauf. Neben einer hypertensiven Kardiopathie, einer chronischen Niereninsuffizienz sowie einem Diabetes mellitus Typ 2 war bei der Patientin eine flowzytometrisch bestätigte chronische lymphatische Leukämie (CLL) Stadium Rai 0/Binet A seit 2006 bekannt.

Im klinischen Status zeigte sich neu eine Hepatomegalie, die Milz war – bei Adipositas – nicht palpabel, eine tastbare Lymphadenopathie bestand nicht. Im Blutbild zeigte sich eine Leukozytose (38,5 G/l) mit Lymphozytose (21% / 8 G/l) und Gumprecht'schen Schollen (14,5% / 5,6 G/l). Zusätzlich waren jedoch die Thrombozyten erhöht (611 G/l), und es fand sich eine absolute Neutrozytose (18,4 G/l) mit vereinzelt myeloischen Vorstufen. Dieser Befund erstaunte und liess sich keinesfalls durch die CLL allein erklären. Eine reaktive Blutbildveränderung schien bei fehlenden Hinweisen auf ein inflammatorisches, infektiöses oder paraneoplastisches Geschehen unwahrscheinlich. Ein Eisenmangel als Ursache der Thrombozytose wurde mit normwertigem Ferritin (110 µg/l, Normwert 30–260 µg/l) weitgehend ausgeschlossen; auffallend war eine ohne vorangegangene Substitution und ohne Leberzellschädigung erhöhte Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration (893 pmol/l, Normwert 300–600 pmol/l).

Die Sonographie des Abdomens bestätigte die Hepatomegalie, zudem liess sich auch eine Splenomegalie nachweisen (16 × 10 × 7 cm). Die Knochenmarkuntersuchung zeigte eine das residuelle hämatopoietische Parenchym nicht verdrängende, geringgradige (10–15%) Infiltration durch B-Lymphozyten, insgesamt unverändert zum Knochenmarkbefund bei Erstdiagnose der CLL 2006. Diesmal war aber die Zellularität deutlich erhöht (70%) mit dominanter Myeloopoiese (Verhältnis Myelo- zu Erythropoiese 5:1), leicht reifungsgestörter Megakaryopoiese (vermehrte Mikromegakaryozyten) und verminderter Erythropoiese sowie leichter Faser Vermehrung. Dies bestätigte den Verdacht auf eine zusätzliche myeloproliferative Neoplasie (MPN). Mittels molekularer Diagnostik wurde die V617F-Mutation des JAK2-Gens nachgewiesen. Somit konnte – bei 100-prozentiger Spezifität des Mutationsnachweises – die zusätzliche Diagnose einer MPN gestellt werden.

## Diagnose

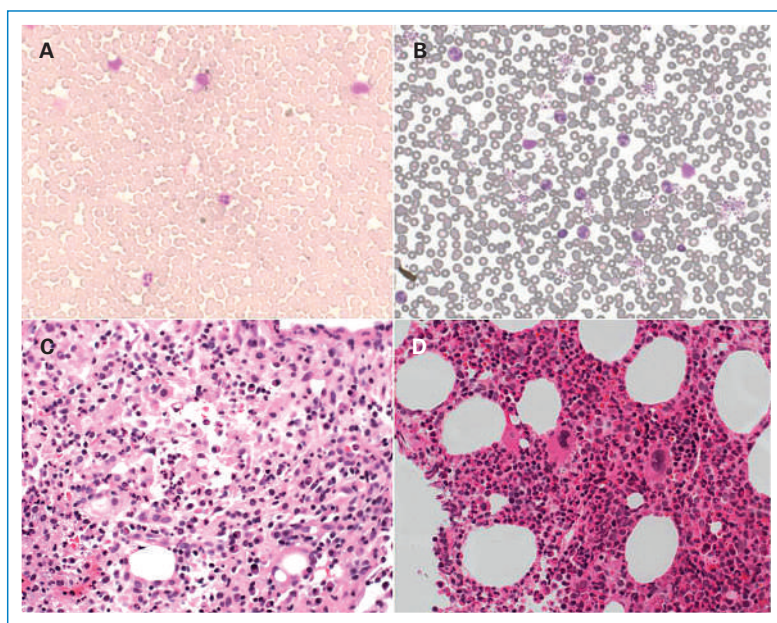
Biklonale hämatologische Neoplasie mit bekannter chronischer lymphatischer Leukämie und neu zusätzlich myeloproliferativer Neoplasie.

## Kommentar

Im vorliegenden Fall einer bisher unbehandelten CLL führten eine neu aufgetretene Thrombozytose und Granulozytose zu weiteren Abklärungen und schliesslich zur zusätzlichen Diagnose einer MPN. Die Koexistenz einer CLL mit einer MPN ist bisher nur sporadisch beschrieben worden [1].

Die CLL ist die häufigste Leukämie bei Erwachsenen. Die Diagnose wird oft zufällig gestellt und erfordert eine mindestens drei Monate anhaltende Lymphozytose  $\geq 5$  G/l mit flowzytometrisch nachgewiesener B-Zell-Zugehörigkeit, Klonalität und typischem Immunphänotyp. Im peripheren Blut sind die Lymphozyten meist klein und morphologisch reif aussehend. Charakteristisch, aber nicht obligat, sind Gumprecht'sche Schollen (Kernschatten). Symptome entstehen durch Zytopenien als Folge der Knochenmarkinfiltration oder durch autoimmune Mechanismen und durch lokale Beschwerden infolge Lymphadenopathie und/oder Hepatosplenomegalie. Eine B-Symptomatik kann in fortgeschrittenen Fällen vorkommen (15–20%). Die mit 8% nicht seltene Hypogammaglobulinämie kann zusammen mit einer Neutropenie bakterielle Infekte begünstigen.

Die MPN sind gekennzeichnet durch eine Expansion terminaler myeloider Zellen im peripheren Blut. Dabei sind rheologische Probleme (Leukostase, Polyglobulie) und vor allem thrombotische, aber auch hämorrhagische Komplikationen gefürchtet. Im Verlauf geht die initial hyperzelluläre Phase in unterschiedlichem Prozentsatz in eine Markfibrose mit Panzytopenie und folgender extramedullärer Hämatopoiese mit zunehmender Hepatosplenomegalie und/oder in eine akute Leukämie über. Da die verschiedenen MPN – vor allem im Frühstadium – eine gewisse Überschneidung der Klinik und der Befunde aufweisen, werden zur optimalen Diagnostik klinische und pathologische Kriterien mit biologischen und molekulargenetischen Markern kombiniert, was die Treffsicherheit verbessert [2]. Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist genetisch definiert durch eine Translokation t(9;22), bei 95% der Patienten mit verkürztem Chromosom 22, dem sogenannten Philadelphia-Chromosom, bei den restlichen 5% mit Nachweis von BCR-ABL mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR). Die an-



**Abbildung 1**

Blutausstrich und Knochenmarkbiopsie von 2006 und 2012 im Vergleich.

- A)** Blutbild 2006: Gumprecht'sche Schollen.  
**B)** Blutbild 2012: weiterhin Gumprecht'sche Schollen, zusätzlich Neutrozytose und Thrombozytose.  
**C)** Knochenmark 2006: Infiltration durch B-Lymphozyten, trilineär ausreifendes hämatopoietisches Parenchym.  
**D)** Knochenmark 2012: zusätzlich reifungsgestörte Megakaryopoese, gesteigerte Myelopoese, akzentuierter Gehalt immaturer Vorstufen.

**Tabelle 1**

Blutwerte von 2006 und 2012 im Vergleich.

| Hämatologie (Normwerte)               | 3/2006          | 10/2012         |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Hämoglobin (121–154 g/l)              | 144 g/l         | 136 g/l         |
| Thrombozyten (150–450 G/l)            | 356 G/l         | 613 G/l         |
| Leukozyten (3,5–10,5 G/l)             | 15,8 G/l        | 38,3 G/l        |
| Stabkernige (1–10% / 0–0,8 G/l)       | 0% / 0 G/l      | 1% / 0,4 G/l    |
| Segmentkernige (40–66% / 1,7–7,2 G/l) | 38,5% / 6,1 G/l | 58% / 22,2 G/l  |
| Lymphozyten (19–48% / 0,7–5 G/l)      | 42% / 6,6 G/l   | 21% / 8 G/l     |
| Gumprecht'sche Schollen (0% / 0 G/l)  | 15,5% / 2,5 G/l | 14,5% / 5,6 G/l |
| Monozyten (3,4–9% / 0,1–0,9 G/l)      | 4% / 0,6 G/l    | 4,5% / 1,7 G/l  |
| Basophile (0–1,5% / 0–0,2 G/l)        | 0% / 0 G/l      | 0,5% / 0,2 G/l  |

deren klassischen MPN sind in unterschiedlichen Prozentzahlen mit einer JAK2-V617F-Mutation assoziiert: 95% bei Polycythaemia vera (PV), 53% bei essentieller Thrombozythämie (ET), 52% bei chronischer idiopathischer Myelofibrose (CIMF) [3].

Die CLL geht bekanntermaßen mit einer erhöhten Inzidenz sekundärer, vor allem solider Malignome, seltener auch hämatologischer Neoplasien einher. Dafür dürften einerseits die gestörte Immunüberwachung im Rahmen der krankheitsassoziierten Immundysfunktion sowie andererseits im Verlauf die Folgen einer allfälligen zytostatischen Therapie verantwortlich sein. In neueren Fallserien wurde vice versa auch eine erhöhte Inzidenz lymphoproliferativer Erkrankungen bei MPN beschrieben. Das kumulative Risiko wurde mit 1–3% innert 5–10 Jahren angegeben mit einem zwölfmal erhöhten

Risiko für eine CLL, dies insbesondere bei Nachweis einer JAK2-V617F-Mutation [4].

Bezüglich des gemeinsamen Auftretens einer CLL mit einer MPN scheint das Muster heterogen. Gemäss den Daten einer retrospektiven Multizenteranalyse von 46 Patienten trat die CLL in 40% nach, in 33% vor und in 26% zusammen mit der MPN auf. Dies war jedoch je nach MPN sehr unterschiedlich: eine ET trat stets vor der CLL auf, die Diagnose einer PV wurde in 66% vor der CLL gestellt, während die CML mehrheitlich (52%) erst nach der CLL auftrat [1].

Bei der Untersuchung der klonalen Pathogenese mittels Zyto- und Molekulargenetik wurden unterschiedliche genetische Ereignisse in der lymphatischen und der myeloiden Zellpopulation beschrieben. Daher war primär von einer weitgehend unabhängigen Genese der beiden Erkrankungen auszugehen, wofür auch die folgenden pathophysiologischen Vorgänge sprechen.

Die CLL ist charakterisiert durch eine progrediente Akkumulation langlebiger immuninkompetenter monoklonaler B-Zellen durch Überexpression wichtiger Regulatoren der Zellproliferation und fehlende Apoptose. In der konventionellen zytogenetischen Analyse findet man chromosomale Anomalien, insbesondere Deletionen (17p, 11q, 13q), aber auch Trisomien (12q), die von prognostischer Bedeutung sind.

Bei den MPN kommt es durch Aktivierung von Kinasen (unter anderem JAK2) zu einer exzessiven Knochenmarkstimulation. Die sogenannte Dosis-Hypothese besagt, dass die Dauer und Quantität der JAK2-V617F-Mutation zur phänotypischen Diversität der trilineären MPN beitragen. So führt eine geringe Aktivierung zur Thrombozytose (ET), bei einem höheren Prozentsatz mutierter Vorläuferzellen entsteht eine Erythrozytose (PV), und eine anhaltende Erhöhung verursacht eine extramedulläre Hämatopoese und zytokinvermittelte Myelofibrose (CIMF) [3].

Interessanterweise wurde kürzlich beobachtet, dass bei einigen Patienten mit CLL die Expression von c-abl erhöht ist, das eine wichtige Funktion in der B-Zell-Rezeptorfunktion zu haben scheint. c-abl-Kinase-Hemmer zeigten sowohl in vitro wie auch mittlerweile in Fallberichten bei initialer Therapieindikation einer CML eine zusätzliche Aktivität gegen eine koexistierende CLL [5]. Somit wird möglicherweise das bisher gültige Konzept der unterschiedlichen Pathophysiologie und Pathogenese der CLL und MPN durch einen gemeinsamen Nenner relativiert.

Die Quintessenz unserer Fallgeschichte: Gerade im Zeitalter der elektronischen Krankengeschichte mit bequemer und oft wenig überlegter Übernahme früherer Diagnosen sind neue und ungewöhnliche Befunde sorgfältig und kritisch zu werten und abzuklären. Bestehendes kann sich ändern, und Neues kann entstehen!

**Korrespondenz:**

Dr. med. Sabrina Jegerlehner  
 Inselspital Bern  
 Murtenstrasse  
 CH-3010 Bern  
[sabrina.jegerlehner\[at\]insel.ch](mailto:sabrina.jegerlehner[at]insel.ch)

**Literatur**

Die vollständige Literaturliste ist einsehbar auf [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).