

# Monoklonale B Lymphozytose

## Leitlinie

ICD-O 9823/1 und 9591/1  
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](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://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

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

# Monoklonale B Lymphozytose

ICD-O 9823/1 und 9591/1

Stand: August 2018

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

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. Seit 2017 wird sie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als fakultative Präneoplasie für eine chronische lymphatische Leukämie (CLL) oder verwandte Lymphome klassifiziert. Eine MBL findet sich in der Allgemeinbevölkerung bei etwa 0,5-5%. Inzidenz, Prävalenz und Ausmaß steigen mit dem Alter. Das Progressionsrisiko und mithin das klinische Management richtet sich maßgeblich nach der Zahl der monoklonalen B-Zellen.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Die Monoklonale B-Zell-Lymphozytose (MBL) ist definiert durch den Nachweis monoklonaler B-Zellen im peripheren Blut, die jedoch weniger als 5.000/ $\mu$ l (5,0 G/l oder 5  $\times 10^9$ /l) betragen. Gleichzeitig darf kein weiterer Anhaltspunkt für eine lymphoproliferative Erkrankung bestehen (z.B. Lymphadenopathie, (Hepato-)Splénomegalie, Organinfiltrationen) [12]. Die entsprechenden Befunde müssen für mindestens drei Monate reproduzierbar und stabil sein.

In etwa 75% der Fälle weist die MBL einen CLL-Phänotyp auf („CLL-type MBL“: Leichtkettenrestriktion, CD5<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup>/CD20<sup>low</sup>/CD23<sup>+</sup>/Ig<sup>low</sup>). Die beiden häufigsten abweichenden Phänotypen sind die MBL mit atypischem CLL-Phänotyp (atypical CLL-type MBL; ca. 5% d. F.; Leichtkettenrestriktion, CD5<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup>/CD23<sup>+</sup>/Ig<sup>+</sup> oder CD5<sup>+</sup>/CD19<sup>+</sup>/CD20<sup>low</sup>/CD23<sup>-</sup>/Ig<sup>+</sup>) und die non-CLL-type MBL (ca. 20% d. F.; Leichtkettenrestriktion, CD5<sup>-</sup>/CD19<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup>/Ig<sup>+</sup>) [3].

Die WHO erwähnt in ihrer revidierten 4. Auflage der hämatologischen Krankheitsklassifikation zudem eine tissue-type MBL, welche charakterisiert ist durch:

- MBL und
- CLL-Infiltration eines Lymphknotens ohne Proliferationszentren und
- fehlende Lymphadenopathie (Lymphknoten  $\leq 1,5$  cm)

### 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 mit Verwandten ersten Grades, die an einer manifesten lymphoproliferativen Erkrankung erkrankt sind. Bei unter 40-Jährigen ist eine MBL nur selten feststellbar, jenseits des 80. Lebensjahres kann die Prävalenz  $>50\%$  betragen. Die epidemiologischen Angaben zur MBL beziehen sich in erster Linie auf die sog. westlichen Industrienationen. Andernorts weichen Inzi-

denz und Prävalenz erheblich ab, wobei auch der Anteil von non-CLL-type MBL signifikant höher ist [5].

Trotz des primären Fehlens eines eigenen Krankheitswertes wird jedoch in Populationsstudien berichtet, dass vor allem high-count MBL (Definition siehe Kapitel 4.3) mit höheren Raten an Infekten und nicht-hämatologischen Tumoren als in der Normalbevölkerung vergesellschaftet sind [10, 11]. Richtlinien zum klinischen Monitoring solcher Endpunkte in der Praxis existieren aber nicht.

## 4 Klinisches Bild

### 4.1 Symptome

Die MBL ist im eigentlichen Sinn 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 oder andere Ursache sein.

### 4.3 Risiko der Progression

Die WHO unterteilt die MBL in Anhängigkeit vom Progressionsrisiko in zwei Unterformen:

- low-count MBL: monoklonale B-Zellen  $<500/\mu\text{l}$  bzw.  $<0,5 \text{ G/l}$  bzw.  $<0,5 \times 10^9/\text{l}$
- high-count MBL: monoklonale B-Zellen  $\geq 500$  und  $<5.000/\mu\text{l}$  bzw.  $\geq 0,5$  und  $<5,0 \text{ G/l}$  bzw.  $\geq 0,5$  und  $<5,0 \times 10^9/\text{l}$

Während sich das Risiko für eine Progression bei low-count CLL-type MBL nicht vom Risiko einer de novo CLL in der Allgemeinbevölkerung unterscheidet, beträgt das Risiko einer high-count CLL-type MBL für den Übergang in eine behandlungsbedürftige CLL ca. 1-2% pro Jahr [7]. Das Transformationsrisiko für atypische CLL-type MBL und non-CLL-type MBL ist weniger gut untersucht, liegt möglicherweise jedoch beträchtlich höher. Epidemiologische Untersuchungen belegen zudem individuelle Schwankungen in der Progressionswahrscheinlichkeit [5, 6]. Große Analysen haben andererseits gezeigt, dass jeder CLL eine MBL vorangeht [1].

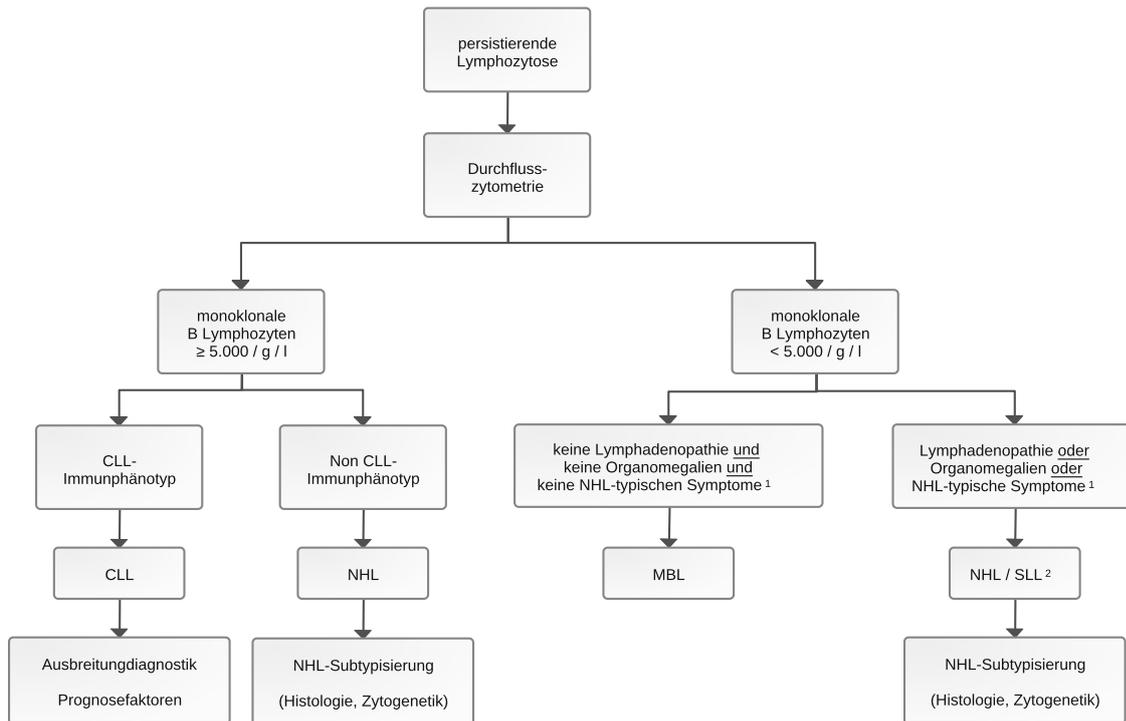
Die bekannten Progressionsfaktoren der CLL erlauben keine zuverlässige individuelle Abschätzung der Progressionswahrscheinlichkeit einer CLL-type MBL. Es lässt sich lediglich feststellen, dass die Prävalenz CLL-typischer zytogenetischer (z.B. del(13q)) oder molekulargenetischer Läsionen (z.B. IgHV-Keimbahnhomologie) mit steigenden Lymphozytenwerten zunimmt [4, 6].

## 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: Differenzialdiagnostik der B-Zell-Lymphozytose**



Legende:

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

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

Von der Bestimmung CLL-typischer Prognosefaktoren bei der MBL wird in der Regel abgeraten, da deren klinischer Stellenwert im Kontext einer MBL weitgehend unklar ist. Gleichzeitig kann das Vorliegen für die CLL ungünstiger Prognosefaktoren bei der MBL für erhebliche Verunsicherung sorgen.

## 8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

### 8.1 Verlaufskontrolle

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

Da Individuen mit einer low-count CLL-type MBL und einer stabilen Lymphozytose von  $<500/\mu\text{l}$  bzw.  $<0,5 \text{ G/l}$  bzw.  $<0,5 \times 10^9/\text{l}$  keine Progredienz über mehrere Jahre zeigen, erscheint in diesem Kollektiv eine einmalige Verlaufskontrolle per Immunphänotypisierung 6-12 Monate nach Erstdiagnose als ausreichend [6], siehe [Tabelle 1](#).

Individuen mit einer high-count CLL-type MBL 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 [6].

**Tabelle 1: Kontrollen MBL**

Zeitpunkt	Kollektiv / monoklonale B-Zellen	Intervall	Methode
Erstdiagnose	alle	einmalig	Immunphänotypisierung, klinische Untersuchung
Verlauf	<0,5 G/l	einmalig nach 6-12 Monaten	Differenzialblutbild, evtl. Immunphänotypisierung
	≥0,5 und <5,0 G/l	regelmäßig alle 6-12 Monate	Differenzialblutbild, evtl. Immunphänotypisierung, klinische Untersuchung

Ab  $\geq 5,0$  G/l B-Zellen oder bei zusätzlichem Auftreten Lymphom-typischer Symptome (z.B. Lymphadenopathie, Splenomegalie, Autoimmunzytopenie) liegt eine manifeste lymphoproliferative Erkrankung (CLL etc.) vor. Zur entsprechenden Diagnostik siehe [Onkopedia Chronische Lymphatische Leukämie](#) bzw. [Onkopedia indolente Non-Hodgkin Lymphome](#).

## 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* 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, Ssemaganda A, de Tute R et al.: Monoclonal B-cell lymphocytosis in a hospital-based UK population and a rural Ugandan population: a cross-sectional study. *Lancet Haematol* 4: e334-e340, 2017. [DOI:10.1016/S2352-3026\(16\)30192-2](#)
6. Rawstron AC: Monoclonal B-cell lymphocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 430-439, 2009. [PMID:20008229](#)
7. 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](#)
8. 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](#)
9. 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](#)
10. Solomon BM, Chaffee KG, Moreira J et al.: Risk of non-hematologic cancer in individuals with high-count monoclonal B-cell lymphocytosis. *Leukemia* 30:331-336, 2016. [DOI:10.1038/leu.2015.235](#)
11. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood* 126:454-62, 2015. [DOI:10.1182/blood-2015-02-585059](#)
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris LN et al.: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC, 2017

## 15 Anschriften der Verfasser

### **Prof. Dr. med. Karl-Anton Kreuzer**

Klinikum der Universität zu Köln  
Klink I für Innere Medizin  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
Tel: 0221 478-97626  
[karl-anton.kreuzer@uni-koeln.de](mailto: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 500-24980  
Fax: 0431 1697-1264  
[m.brueggemann@med2.uni-kiel.de](mailto:m.brueggemann@med2.uni-kiel.de)

### **PD Dr. med. Alexander Egle**

Landeskrankenhaus Salzburg  
3. Med. Universitätsklinik für Hämatologie  
Müllnerhauptstr. 48  
5020 Salzburg  
Tel: 0043 662 4482- 57700  
[a.egle@salk.at](mailto:a.egle@salk.at)

### **Dr. med. Michael Gregor**

Luzerner Kantonsspital  
Departement Medizin  
Hämatologische Abteilung  
Spitalstr.  
6000 Luzern 16  
Tel: 0041 41 205 53 13  
[michael.gregor@ksl.ch](mailto: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](mailto:clemens.wendtner@klinikum-muenchen.de)

## 16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)