

## LGL-Leukämie

Textbeitrag von Dr. Matthias Ritgen, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

**[Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen siehe Textende]**

Die LGL-Leukämie ist eine erstmals in den 1980er Jahren beschriebene Erkrankung. Da sich die Erkrankung von bestimmten Lymphozyten, einer Unterform der weißen Blutkörperchen, ableitet, gehört sie zu den Lymphomen. Mit einem Anteil von 2-5% aller Lymphome ist die LGL-Leukämie eine seltene Erkrankung. Sie tritt überwiegend ab dem 60. Lebensjahr auf. In der Regel kommt es im Blut und im Knochenmark zu einer Vermehrung großer, granulierter Lymphozyten [=Large Granular Lymphocytes, kurz: LGL]. Dabei handelt es sich entweder um erkrankte T- oder NK-Zellen. Dementsprechend unterscheidet man eine T-LGL- von einer NK-LGL-Leukämie. Neben der Knochenmarkinfiltration ist ein Befall anderer lymphatischer Organe wie Milz (häufig) oder Leber (selten) möglich. Die Lymphknoten sind, anders als bei vielen anderen Lymphomen, in der Regel nicht vergrößert.

Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Viele Patienten haben gar keine Beschwerden. Die Erkrankung wird bei ihnen zufällig im Rahmen einer Routineuntersuchung festgestellt. Andere Patienten haben eine Reihe von Symptomen, die einzeln oder auch kombiniert auftreten können. Häufig leiden die Patienten an wiederkehrenden Infektionen, die einer Antibiotikabehandlung bedürfen. In vielen Fällen wird dann eine Verminderung einer oder mehrerer Blutzellreihen festgestellt. Bei einer Verminderung der neutrophilen Granulozyten (bestimmte weiße Blutkörperchen) spricht man von einer Neutropenie, bei Verminderung der Blutplättchen von

Thrombopenie. Eine Verminderung der roten Blutkörperchen wird Anämie genannt. Ist die Milz befallen, kommt es zu einer Milzvergrößerung (Splénomegalie). Zudem besteht häufig ein Zusammenhang mit bestimmten Autoimmunerkrankungen, insbesondere der rheumatoiden Arthritis, was zu Schwierigkeiten bei der diagnostischen Abgrenzung führen kann. In diesen Fällen sind Fieber, Nachtschweiß oder Leistungsminderung die häufigsten Symptome. Da die Symptome über die Zeit variabel und die Blutbildveränderungen nur wenig ausgeprägt sein können, wird bei vielen Patienten die Diagnose erst nach einer geraumen Zeit gestellt.

Wichtigstes Mittel zur Diagnosestellung ist eine Untersuchung des Blutes durch einen erfahrenen Hämatologen. In der mikroskopischen Untersuchung zeigen sich die typischen vergrößerten Lymphozyten, die zudem eine charakteristische Körnung [Granulation] aufweisen. Außerdem sollte eine durchflusszytometrische Untersuchung des Blutes erfolgen (Typisierung der verschiedenen Leukozyten mit der Frage nach einer LGL). Dadurch ist die eindeutige Zuordnung zu einem der beiden Subtypen (T- oder NK-LGL) in der Regel möglich. Außerdem wird heute ein Nachweis der Klonalität (mittels molekulargenetischer Methoden wie PCR) oder spezifischer Mutationen (STAT3-Mutationen) der LGL-Zellen gefordert. Wenn die auffälligen Zellen alle zu einem „Klon“ gehören, d.h. alle von derselben Mutterzelle abstammen, ist dies ein entscheidender Hin-

weis auf das Vorliegen einer bösartigen Erkrankung. In der Regel wird die Untersuchung auf Klonalität in einem hämatologischen Speziallabor durchgeführt. Nur selten ist eine Knochenmarksuntersuchung notwendig.

## Behandlung

Aufgrund des sehr unterschiedlichen Verlaufs der Erkrankung ist der Beginn der Behandlung variabel. Wenn die Laborveränderungen die einzigen Auffälligkeiten sind, ist ein zunächst abwartendes Verhalten gerechtfertigt. Teilweise sind so Verläufe von bis zu 10 Jahren ohne Therapie möglich. Häufen sich jedoch die durch die Neutropenie bedingten Infektionen, wird in der Regel zeitnah eine Behandlung notwendig sein. Selten ist eine symptomatische Behandlung der Neutropenie mit G-CSF [Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor] möglich, wobei dies, da nicht die Erkrankung, sondern nur die Symptome behandelt werden, kontrovers diskutiert wird.

Häufig ist die Therapie der ersten Wahl eine immunsuppressive Therapie mit Methotrexat (MTX), zum Teil in Kombination mit Kortison. Erst nach einigen Monaten kann der Behandlungserfolg beurteilt werden. Normalisieren sich das Blutbild, die Anzahl der LGL-Zellen und die Krankheitssymptome, so ist die Behandlung über mindestens 12 Monate fortzuführen.

Andere Therapien, die in der Regel bei Versagen der Primärtherapie mit MTX eingesetzt werden, sind Ciclosporin A, Cyclophosphamid und Fludarabin. Der monoklonale Antikörper Alemtuzumab, der zur Behandlung eingesetzt wurde, ist für diese Behandlung nicht mehr zugelassen und ist mit einer erheblichen Komplikationsrate verbunden, sodass der Einsatz Ausnahmesituationen vorbehalten bleiben sollte.

Neu ist der Einsatz von sogenannten STAT3-Inhibitoren wie z.B. Tofacitinib, einem Medikament zur Therapie der Rheumatoiden Arthritis, das in Einzelfällen gute Behandlungserfolge erzielt hat.

Gute Vorhersagewerte für die Beurteilung des voraussichtlichen Verlaufs sind derzeit nicht bekannt. Im Allgemeinen ist die Prognose aber aufgrund des langsamen Verlaufes relativ günstig.

## Referentenkontakt

Dr. Matthias Ritgen, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Innere Medizin II, Hämatologie und Onkologie, Arnold-Heller-Straße 3, Haus L, 24105 Kiel, E-Mail: Matthias.Ritgen@uksh.de

## Erläuterungen zu Fachbegriffen und Abkürzungen

### Anämie:

Mangel an rotem Blutfarbstoff (Hämoglobin)

### Durchflusszytometrie:

Messverfahren zur Analyse von Zellen, die in hoher Geschwindigkeit einzeln an einer elektrischen Spannung oder einem Lichtstrahl vorbeifließen

### Granulozyten:

bestimmte weiße Blutkörperchen, die v.a. Bakterien und Pilze bekämpfen. Unterschieden werden neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten. Dabei handelt es sich um ein unterschiedliches Färbeverhalten unter dem Mikroskop.

### Immunsuppression:

Unterdrückung der Immunabwehr

### Inhibitor:

Hemmstoff

### Knochenmarkinfiltration:

Knochenmarkbefall

### Leukozyten:

weiße Blutkörperchen, dazu gehören Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten

### Molekulargenetisch:

auf der Ebene der Erbsubstanz

### Monoklonal:

von einem einzigen, genetisch identischen Zellklon ausgehend oder gebildet

### Mutation:

Genveränderung. Mutationen, die nur im krebsartig veränderten Gewebe vorkommen, sind nicht erblich. Lediglich Mutationen, die in allen Zellen des Körpers, also auch in den Ei- und Spermazellen vorkommen, sind erblich.

### Neutropenie:

Mangel an neutrophilen Granulozyten

### NK-Zellen:

Natürliche Killerzellen

**PCR:**

Polymerase Chain Reaction; Polymerase Ketten-Reaktion; Untersuchung der DNA, die Hinweise auf erworbene Gendefekte bei Krebserkrankungen gibt. Die Untersuchung dauert etwa 2-3 Tage.

**Splenomegalie:**

Milzvergrößerung

**Thrombopenie:**

Mangel an Blutplättchen

**Thrombozyten:**

Blutplättchen