

## STAND VAN ZAKEN

# Monoklonale B-cellymfocytose: fysiologische bevinding of voorstadium van chronische lymfatische leukemie?

Roger K. Schindhelm, M. (Rien) van Marwijk Kooy, Jules L.L.M. Coenen, Peter C. Huijgens en P.A. (Ellen) Kuiper-Kramer

- De criteria voor de diagnose 'chronische lymfatische leukemie' (CLL) zijn recentelijk aangepast waarbij het absolute aantal monoklonale B-cellen in plaats van het totale aantal lymfocyten van belang is.
- Bij  $5 \times 10^9/l$  monoklonale B-cellen of meer met het karakteristieke CLL-fenotype in het bloed is er sprake van een CLL; bij minder dan  $5 \times 10^9/l$  monoklonale B-cellen wordt gesproken van een monoklonale B-cellymfocytose (MBL): een nieuwe ziekte-entiteit.
- De prevalentie van MBL wordt geschat op 3% en kent een relatief mild verloop met een progressiekans van 1-2% per jaar om over te gaan in een CLL.
- Na een eenmalige controle door een internist-hematoloog, om lymfadenopathie, organomegalie en infectieuze oorzaken van de lymfocytose uit te sluiten, kan volstaan worden met een jaarlijkse controle van het aantal lymfocyten door de huisarts en terugverwijzing in geval van progressie.

Chronische lymfatische B-celleukemie (CLL) is de meest voorkomende lymfatische maligniteit in de Westerse wereld met een incidentie van 1,0-5,5 per 100.000 per jaar. De gemiddelde leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld bedraagt 65 jaar en op die leeftijd is de incidentie 12 per 100.000 per jaar.<sup>1,2</sup> In het bloed en in het beenmerg worden morfologisch karakteristieke lymfocyten gezien met een specifiek immunofenotype.<sup>3</sup> In de classificatie van de hematologische en lymfatische maligniteiten van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) van 2001 wordt CLL gedefinieerd door een lymfocytose van meer dan  $10 \times 10^9/l$ . Er is echter geen eenduidigheid over de ondergrens van de lymfocytose en men stelt dat de diagnose 'CLL' eveneens overwogen mag worden bij een lymfocytose van minder dan  $10 \times 10^9/l$ , mits de morfologische kenmerken en het immunofenotype passend zijn bij een CLL.<sup>4,5</sup>

In de recente WHO-classificatie uit 2008 zijn de criteria voor CLL aangepast, waarbij in plaats van het totale aantal lymfocyten het absolute aantal monoklonale B-cellen van belang is. Bij meer dan  $5 \times 10^9/l$  monoklonale B-cellen met het karakteristieke CLL-fenotype in het bloed is er dan sprake van een CLL.<sup>6</sup>

In de WHO-classificatie uit 2008 wordt, naast CLL, de monoklonale B-cellymfocytose (MBL) gedefinieerd, die al eerder in de literatuur beschreven is als een aparte entiteit.<sup>7</sup> Het betreft hier een relevante verandering in de definitie van CLL en het herkennen van deze nieuwe entiteit is van belang voor arts en laboratoriumspecialist. Deze entiteit wordt gezien als een nog niet maligne populatie monoklonale B-cellen, die zo nu en dan evolueert naar CLL. Voorwaarde om de diagnose te mogen stellen,

*Isala klinieken, Zwolle.*

*Klinisch Chemisch Laboratorium:*

*dr. R.K. Schindhelm, arts-epidemioloog en*

*klinisch chemicus in opleiding; dr. P.A. Kuiper-*

*Kramer, arts klinische chemie (tevens VU medisch*

*centrum, Amsterdam, afd. Hematologie).*

*Afd. Interne Geneeskunde: dr. M. van Marwijk*

*Kooy, internist-hematoloog; drs. J.L.L.M. Coenen,*

*internist-hematoloog-oncologie.*

*VU medisch centrum, afd. Hematologie:*

*prof.dr. P.C. Huijgens, internist-hematoloog.*

*Contactpersoon: dr. R. K. Schindhelm*

*(roger@schindhelm.nl).*

is dat er een populatie monoklonale B-cellen is, die een absolute omvang van minder dan  $5 \times 10^9/l$  heeft én het immunofenotype van CLL.<sup>6,7</sup> In de Nederlandse literatuur wordt ook gesproken van de CLUS (van 'clonal lymphocytes of undetermined significance'), analoog aan het begrip 'monoclonal gammopathy of undetermined significance' (MGUS) bij plasmacelproliferaties.<sup>8</sup> De benaming 'MBL' is echter gangbaarder in de internationale literatuur.<sup>6,7</sup>

De klinische relevantie van MBL als mogelijk voorstadium van CLL is niet duidelijk.<sup>4,8</sup> De MBL kan overgaan in CLL en in de recente literatuur is gerapporteerd dat de kans op progressie 1-2% per jaar is.<sup>9-11</sup> De prevalentie van MBL in de algemene bevolking wordt geschat op circa 3%, waarbij een hogere prevalentie wordt gevonden bij familieleden van patiënten met CLL (12-17%) en bij ouderen (5% bij 60-plussers).<sup>12</sup>

In dit artikel geven wij een beschrijving van kliniek en diagnostiek van MBL, en geven we een overzicht van de recente literatuur over de betekenis van MBL, in het bijzonder de progressie van MBL naar CLL.

#### KLINISCHE ASPECTEN VAN DE MONOKLONALE B-CELLYMFOCYTOSE

De diagnose 'MBL' wordt per definitie gesteld bij patiënten met een monoklonale B-celpopulatie in het bloed, bij wie geen aanwijzingen zijn voor een lymfatische maligniteit, dit wil zeggen dat zij geen lymfadenopathie hebben, evenmin hepatosplenomegalie en geen lymfoproliferatieve ziekten in de voorgeschiedenis (tabel 1). De absolute bovengrens voor de omvang van de populatie monoklonale B-cellen in bloed is  $5 \times 10^9/l$ .<sup>6,7</sup> Daarboven gaat het, zoals gezegd, om CLL. Met anamnese, lichamenlijk onderzoek en laboratoriumonderzoek moeten andere mogelijke oorzaken van lymfocytose (zoals een virus en een lymfoom) worden uitgesloten (tabel 2).

Vaak wordt een lymfocytose van de geringe omvang zoals bij MBL, per toeval ontdekt, bijvoorbeeld bij een routineonderzoek door de huisarts of specialist. Doorgaans zijn er in het geheel geen aanwijzingen voor een lymfatische

**TABEL 1** Diagnostische criteria van monoklonale B-cellymfocytose<sup>7</sup>

klinische criteria
geen lymfadenopathie
geen hepatosplenomegalie
geen lymfoproliferatieve ziekten in de voorgeschiedenis
flowcytometrische criteria
< $5 \times 10^9/l$ B-lymfocyten in het perifere bloed met CLL-immunofenotype
monoklonale B-celpopulatie met expressie van lichte ketens van ofwel $\kappa$ - ofwel $\lambda$ -type

CLL = chronische lymfatische leukemie.

**TABEL 2** Differentiële diagnose van lymfocytose

#### niet-afwijkende morfologie van de lymfocytenpopulatie

roken  
acute stress  
hypoxie

#### afwijkende morfologie van de lymfocytenpopulatie

atypische lymfocyten, 'bont beeld'  
virale infectie (CMV, EBV)  
bacteriële infectie  
monotone lymfocytenpopulatie, karakteristieke afwijkingen  
MBL  
CLL  
NK-cellymfocytose  
'hairy cell'-leukemie  
leukemische fase van een non-hodgkinlymfoom

CMV = Cytomegalovirus; EBV = epstein-barr-virus; MBL = monoklonale B-cellymfocytose; CLL = chronische lymfatische leukemie; NK = 'natural killer'.

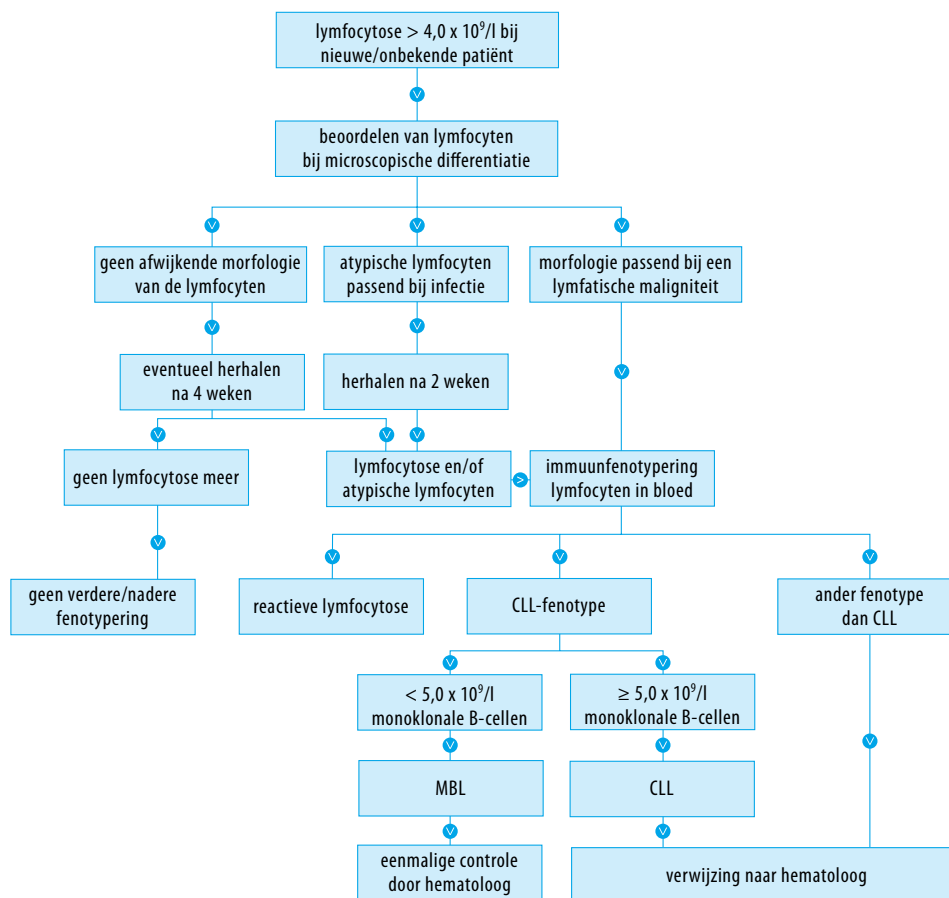
maligniteit. Afhankelijk van de hoeveelheid lymfocyten en hun morfologische eigenschappen wordt in overleg met de aanvragend arts, nadere laboratoriumdiagnostiek ingezet; een stroomschema staat in figuur 1.

De MBL die is vastgesteld door het laboratorium dient bevestigd te worden door een internist-hematoloog, die door een gerichte anamnese en lichamenlijk onderzoek andere lymfoproliferatieve aandoeningen dient uit te sluiten. De ondergrens van het absolute aantal lymfocyten waarbij een morfologische beoordeling plaatsvindt, varieert in de meeste laboratoria tussen de  $4,0$  en  $5,0 \times 10^9/l$ . Een recente studie vond een optimale diagnostische sensitiviteit in relatie tot een afwijkend immuunfenotype van de lymfocyten bij een absolute lymfocytose  $> 4,0 \times 10^9/l$  bij patiënten ouder dan 67 jaar.<sup>13</sup> In de leeftijdscategorie 50-67 jaar was deze ondergrens  $6,7 \times 10^9/l$  lymfocyten.

#### LABORATORIUMDIAGNOSTIEK BIJ MONOKLONALE B-CELLYMFOCYTOSE

Morfologie (afwijkende monotone lymfocytenpopulatie) en immunofenotypering van de lymfocyten is essentieel voor het stellen van de diagnose 'MBL' en het uitsluiten van andere lymfatische en hematologische maligniteiten.<sup>6</sup>

**Morfologie** Bij de microscopische beoordeling van het perifere bloeduitstrijkje wordt een monotone beeld van kleine lymfocyten gezien, die qua grootte vergelijkbaar zijn met de erythrocyten, dat wil zeggen 6-10  $\mu$ . Deze lymfocyten hebben een ronde kern met een grove chromatinestructuur (het zogenaamde grumelée-patroon), met weinig of geen zwak-basofiel cytoplasma. Bij het uitstrij-



**FIGUUR 1** Diagnostisch stroomschema bij een volwassene met lymfocytose; MBL = monoklonale B-cellymfocytose; CLL = chronische lymfatische leukemie. De MBL vastgesteld door het laboratorium dient bevestigd te worden door een internist-hematoloog, die door een gerichte anamnese en lichamelijk onderzoek andere lymfoproliferatieve aandoeningen dient uit te sluiten.

ken kunnen deze fragiele lymfocyten makkelijke kapot gestreken worden: de gumprechtse schollen (figuur 2).<sup>6,8</sup>

**Immunofenotypering** Bij de diagnose MBL – en ook van CLL – is het specifieke immunofenotype van de monoklonale B-cellen van belang. Het karakteristieke fenotype is: aanwezigheid van de B-celmarkers CD19 en CD20, waarbij de laatste een zwakke expressie toont, zwakke expressie van één type lichte keten (of  $\lambda$  of  $\kappa$ ), expressie van CD5 (T-celmarker en tevens marker die voorkomt op jonge B-cellen) en expressie van CD23 (activatiemarker).<sup>6</sup> Het absolute aantal monoklonale B-cellen kan berekend worden uit het percentage monoklonale B-cellen verkregen bij immunofenotypering en het absolute aantal lymfocyten bepaald door de hematologie-analyzer, eventueel in combinatie met microscopische differentiatie. Indien het fenotype niet exact overeenkomt met het fenotype van CLL is aanvullend onderzoek aangewezen.

#### PROGRESSIE VAN MONOKLONALE B-CELLYMFOCYTOSE

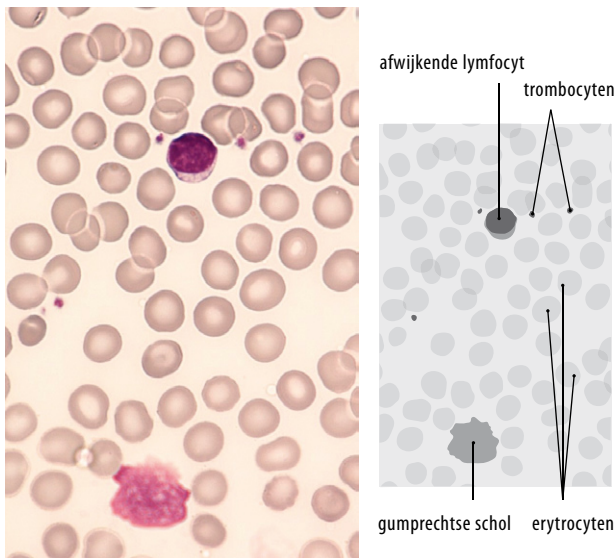
**Aantal monoklonale B-lymfocyten** In een aantal retrospectieve studies is de relatie tussen het aantal monoklonale B-cellen in het bloed en het aantal maanden tot progressie tot CLL bestudeerd. In een van de onderzoeken was de mediane duur van progressie tot CLL meer dan 200 maanden bij een aantal monoklonale B-cellen  $< 1,2 \times 10^9/l$  terwijl de duur bij een aantal monoklonale B-cellen  $> 3,7 \times 10^9/l$  slechts 31 maanden bedroeg.<sup>9</sup> De andere studie rapporteerde het aantal monoklonale B-cellen in het bloed als continue variabele en vond dat per toename van  $1 \times 10^9/l$  monoklonale B-cellen de kans op progressie met een factor 3 toenam.<sup>11</sup> In deze studie was het percentage patiënten bij wie geen behandeling geïndiceerd was na 1 jaar 99% en na 5 jaar nog 93%.

**Biologische factoren** Andere biologische factoren die geassocieerd zijn met een slechtere prognose bij patiënten met CLL, zoals CD38, ZAP70, IgH-hypermutatie en chro-

## LEERPUNTEN

- De monoklonale B-cellymfocytose (MBL) is recentelijk voorgesteld als premaligne voorstadium van de chronische lymfatische leukemie (CLL).
- MBL wordt gezien als een fysiologische populatie monoklonale B-cellen die sporadisch kan evolueren naar een CLL.
- Voorwaarde om de diagnose te stellen is dat het een populatie monoklonale B-cellen betreft met een omvang van minder dan  $5 \times 10^9/l$  en met het immunofenotypering van de CLL.
- Bij patiënten bij wie de diagnose 'MBL' gesteld is, dient, na een eenmalige controle door de internist, jaarlijks het aantal lymfocyten gecontroleerd te worden.

mosomale afwijkingen,<sup>14</sup> zouden een inschatting mogelijk kunnen maken van de kans op progressie van MBL naar CLL. Echter, risicostratificatie bij MBL blijkt op basis van de resultaten van enkele studies vooralsnog beperkt. In één studie werd gevonden dat de aanwezigheid van CD38 voorspellend was voor de lengte van de behandelvrije periode,<sup>11</sup> maar dit kon niet bevestigd worden in een andere studie.<sup>9</sup> Specifieke chromosomale afwijkingen werden als onafhankelijke voorspellers geïdentificeerd.<sup>15</sup>



**FIGUUR 2** Perifere bloeditstrijk met daarin erythrocyten, trombocyten, gumprechtse schollen en lymfocyten met een grote kern met een grove chromatinestructuur (het grumelée-patroon) met weinig of geen zwak-basofiel cytoplasma (may-grünwald-giemsakleuring; vergroting circa 600 maal).

Al met al suggereren deze studies dat het absolute aantal monoklonale B-lymfocyten bij het stellen van de diagnose een belangrijke klinische indicator is voor de mate van de progressie naar CLL. De rol van andere biologische factoren bij de risicostratificatie lijkt vooralsnog beperkt en daarom hebben deze parameters geen toegevoegde waarde binnen de huidige laboratoriumdiagnostiek.

## BESCHOUWING

Bij routinematig laboratoriumonderzoek wordt veelvuldig een lymfocytose gevonden. In veel laboratoria bestaat de gewoonte om dan een immunofenotypering uit te voeren op het bloed van de patiënt. De aanvragend arts die de patiënt verwezen heeft naar het laboratorium met een andere vraagstelling, wordt vervolgens geconfronteerd met een uitslag die voor de patiënt aanzienlijke consequenties kan hebben. Immers, het etiket 'chronisch lymfatische maligniteit' betekent voor de patiënt in sociaal-psychologisch opzicht, dat hij ineens wordt geconfronteerd met de diagnose 'maligniteit', met alle gevolgen van dien.<sup>16,17</sup>

Het afgrenzen van MBL van CLL of van andere lymfatische maligniteiten is van klinisch belang.<sup>6</sup> Bij een MBL kan men volstaan met jaarlijkse controle van het aantal lymfocyten. Na een eenmalige controle door de hematoloog voor een gericht lichamelijk onderzoek ter uitsluiting van andere lymfoproliferatieve aandoeningen, kan verdere controle plaatsvinden door de huisarts. Bij CLL zal verwijzing naar een controle door de internist-hematoloog plaatsvinden.

Het bijeenleggen van de informatie over de klinische situatie en van de kwantitatieve, morfologische en immunofenotypische gegevens is essentieel voor het stellen van een correcte diagnose en voor het behandelplan. Bij patiënten met een monoklonale, geringe lymfocytose met een andere opmaak van de B-lymfocyten dan die van CLL, is waakzaamheid geboden: er zal dan doorgaans een lymfatische maligniteit anders dan CLL aanwezig zijn. Nader bloed-, beenmerg- en lymfeklieronderzoek is dan aangewezen.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 5 januari 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2010;154:A1520

➤ Meer op [www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- 1 Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol.* 2007;139:809-19.
- 2 Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2004;13:279-87.
- 3 Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2008;359:575-83.
- 4 Müller-Hermelink HK, Catosvsky D, Monserat E, Harris NL. Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, redacteuren. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours and Haematopoietic and Lymphoid Tumours.* 3e dr. Hfdst 6. Lyon: IARC Press; 2001. p. 127-30.
- 5 Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 1996;87:4990-7.
- 6 Müller-Hermelink HK, Monserat E, Catovsky D, Harris NL, Stein H. Chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, redacteuren. *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4e druk. Hfdst 10. Lyon: IARC Press; 2008. p. 180-2.
- 7 Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, et al. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol.* 2005;130:325-32.
- 8 Oers van MH, Janssens A. Chronische lymfatische leukemie. In: Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, De Witte T, Boogaerts MA, redacteuren. *Handboek Hematologie.* Hfdst 25. Utrecht: De Tijdstroom; 2008. p. 337-50.
- 9 Rossi D, Sozzi E, Puma A, et al. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai o chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *Br J Haematol.* 2009;146:64-75.
- 10 Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2008;359:575-83.
- 11 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 o chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27:3959-63.
- 12 Matos DM, Ismael SJ, Scrideli CA, de Oliveira FM, Rego EM, Falcão RP. Monoclonal B-cell lymphocytosis in first-degree relatives of patients with sporadic (non-familial) chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2009;147:339-46.
- 13 Andrews JM, Cruser DL, Myers JB, Fernelius CA, Holm MT, Waldner DL. Using peripheral smear review, age and absolute lymphocyte count as predictors of abnormal peripheral blood lymphocytoses diagnosed by flow cytometry. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:1731-7.
- 14 Kater AP, van Oers MH. Chronische lymfatische leukemie: hoog tijd voor een op het risico afgestemd beleid. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2003;147:104-10.
- 15 Shanafelt TD, Kay NE, Jenkins G, et al. B-cell count and survival: differentiating chronic lymphocytic leukemia from monoclonal B-cell lymphocytosis based on clinical outcome. *Blood.* 2009;113:4188-96.
- 16 Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol.* 2007;139:255-64.
- 17 Else M, Smith AG, Cocks K, et al. Patients' experience of chronic lymphocytic leukaemia: baseline health-related quality of life results from the LRF CLL4 trial. *Br J Haematol.* 2008;143:690-7.