

Sekundär kutane Infiltrate durch Leukämien und Lymphome



Abbildung 1: Multiple, innerhalb weniger Wochen rasch progrediente Tumoren bei einer BPDCN. Multiple, neu aufgetretene und innerhalb weniger Wochen rasch progrediente Tumoren bei einer BPDCN.

Primär kutane Lymphome

Primär kutane Lymphome sind hämatologische Neoplasien, welche definitionsgemäß zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf das Hautorgan beschränkt sind (1). Entscheidend zur Diagnosefindung ist eine Zuordnung klinischer Charakteristika (Dynamik der Hautveränderungen, klinischer Befund, Staginguntersuchungen) zu den his-

tologischen und immunphänotypischen Merkmalen (2). Die häufigsten kutanen Lymphome gehen von den T-Zellen aus, während kutane B-Zell-Lymphome seltener sind. Zudem wird ein heterogenes Spektrum aus seltenen Subtypen den kutanen Lymphomen zugeordnet. Kutane Lymphome können sich vielgestaltig mit einem unterschiedlich hohen Risiko einer systemischen Disseminierung am Hautorgan präsentieren. So finden sich bei dem häufigsten Lymphom-Subtyp, der Mycosis fungoides (MF) flächige rote Läsionen an der Haut (Patches, Plaques), in fortgeschrittenen Stadien können jedoch auch eine universelle Rötung des Hautorgans (Erythrodermie), einzelne oder multiple Tumoren sowie eine nodale oder viszerale Ausbreitung auftreten. Weitere Lymphom-Subtypen sind durch indolente Plaques oder Papeln an der Haut gekennzeichnet. Teils sind bestimmte Körperregionen bevorzugt betroffen wie z.B. beim akralen CD8+ T-Zell-Lymphom an den Ohren, im Gesicht und (namensgebend) an den Akren, bei der CD4-positiven Lymphoproliferation am Kopf oder beim diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom an den Beinen. Auch eine spontane Rückbildungstendenz einzelner Läsionen kann verzeichnet werden, wie es für die Lymphomatoide Papulose charakteristisch ist. Kutane B-Zell-Lymphome manifestieren sich meist in Form von Knoten, wobei beim diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom meist multiple Tumoren vorliegen und bei rascher Wachstumsdynamik häufig im Verlauf eine Ulzeration auftritt.

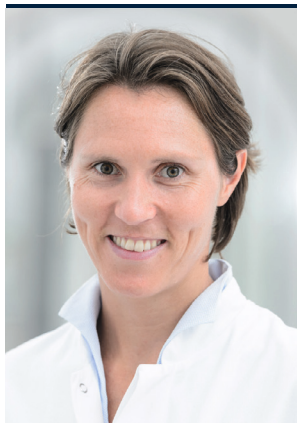
Die Kenntnis dieser mannigfaltigen klinischen Erscheinungsbilder ist zur Diagnose und korrekten Subtyp-Zuordnung fundamental und insbesondere zur Abgrenzung von sekundär kutanen Lymphominfiltraten wichtig. Häufig ist eine Differenzierung von entzündlichen Erkrankungen schwierig,

und die endgültige Diagnosestellung erfolgt manchmal erst nach wiederholten Biopsien rekurrerender oder persistenter Läsionen. Differentialdiagnostisch kann die MF des einem Ekzem, einer Psoriasis oder einer Pilzinfektion ähnlich sein, die Lymphomatoide Papulose ist teils schwierig von Follikulitiden oder einer Iktusreaktion zu unterscheiden.

Sowohl das Sézary-Syndrom (SS) als auch die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN) werden zu den kutanen Lymphomen gezählt, wenngleich das SS bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Blut- und Lymphknotenbeteiligung aufweist, und auch bei der BPDCN meist bereits bei Primärdiagnose eine systemische Disseminierung in entsprechenden Staginguntersuchungen zu verzeichnen sind (1). Beide Erkrankungen haben eine limitierte Prognose und insbesondere bei der BPDCN ist eine zügige Diagnosestellung zwecks rascher Einleitung einer aggressiven Therapie (Chemotherapie, Stammzelltransplantation) elementar. Beide Tumorerkrankungen unterscheiden sich vom klinischen Erscheinungsbild allerdings deutlich voneinander und sollen deshalb – auch in Abgrenzung zu sekundär kutanen Lymphomen – hier gesondert besprochen werden.

Sézary-Syndrom

Das Sézary-Syndrom (SS) ist ein seltenes kutanes T-Zell-Lymphom (klassischer Immunphänotyp CD4+ CD7- CD26-), welches meist bei älteren Patienten auftritt und eine eingeschränkte Lebenserwartung bei häufig nur kurzzeitigem Therapieansprechen aufweist. Es finden sich neben einer Erythrodermie, vergrößerten Lymphknoten und einer Blutbeteiligung in der Regel auch weitere Hautveränderungen. Zu diesen zählen eine diffuse Alopezie, Nagelveränderungen, palmoplantare Hyperkeratosen und eine Hautverdickung. Charakteristisch sind ein starker Juckreiz und eine erhöhte Infektanfälligkeit. Bei zunehmender Hautinfiltration können auch Tumoren auftreten. Meist finden sich bei Primärdiagnose bereits große Lymphknotenpakete, seltener tritt eine viszerale Disseminierung auf. Da sich die Therapieoptionen des SS teils für die betroffenen Kompartimente (Blut, Haut, Lymphknoten/Organe) unterscheiden, ist eine umfassende Staginguntersuchung vor Therapiebeginn/-umstellung wichtig. Insbesondere neuere Therapieoptionen wie der CCR4-Antikörper Mogamulizumab erzielen gute Erfolge vorzugsweise hinsichtlich der



Priv.-Doz. Dr. med.
Marion Wobser

Blutkomponente. Verlaufsbiospien bei Therapieversagen zur Erfassung der CD30-Expression sind hinsichtlich der Evaluation einer Therapie mit dem anti-CD30-Antikörper Brentuximab vedotin sinnvoll. Neben primär immunologisch wirksamen Therapiestrategien (Interferon, Extrakorporale Photopherese, Retinoide) erweitern die genannten zielgerichteten Therapieoptionen mit monoklonalen Antikörpern das therapeutische Spektrum. Eine Chemotherapie ist angesichts der erhöhten Infektanfälligkeit und des zwar guten, meist aber nur kurzzeitigen Therapieansprechens mit Zurückhaltung einzusetzen, eignet sich jedoch gut zum debulking bei multiplen Tumoren oder hoher Tumorzellzahl im peripheren Blut. Aufgrund einer hohen Strahlensensibilität stellt eine lokale Bestrahlung oder niedrigdosierte Ganzhautradiatio eine wirksame (additive) Therapieoption dar.

Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie

Die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN) gehört zu den aggressiven hämatologischen Neoplasien (3). Ausgangszelle ist die unreife plasmazytoide dendritische Zelle. Klinisch sind rasch progrediente lividrote Tumoren an der Haut pathognomonisch (Abbildung 1). Eine zeitnahe korrekte Diagnosestellung ist hier von fundamentaler Bedeutung, um bei charakteristischem raschem Tumorprogress umgehend entsprechende Therapiemaßnahmen einleiten zu können. Histologisch finden sich diffuse, tumorbildende Hautinfiltrate durch große Blasten (CD4+ CD56+ CD123+), welche auch durchflusszytometrisch bei Blutbefall im peripheren Blut detektiert werden können. Meist liegen bei Primärdiagnose bereits ein Knochenmarkbefall mit entsprechender Verdrängung der normalen Hämatopoese (v.a. Anämie und Thrombopenie in > 60 % der Fälle) und ein Nachweis von Blasten im peripheren Blut vor. Selten zeigen sich weder bei Primärdiagnose noch im weiteren Verlauf kutane Infiltrate (4). Hinsichtlich der Beteiligung weiterer Organsysteme ist insbesondere eine intrazerebrale Manifestation zu beachten. Abzugrenzen sind weitere Leukämien (insbesondere AML, T-ALL/LBL) sowie das NK-Zell-Lymphom/-Leukämie. Hautgerichtete Therapiemaßnahmen können zwar eine vorübergehende Stabilisierung/Abheilung der Plaques und Tumoren erzielen, sind jedoch nur von kurzzeitigem Effekt. Diese Maßnahmen kommen insbesondere bei älteren Patienten oder bei Kontraindikationen gegenüber einer Chemotherapie im palliativen Ansatz zum Einsatz. Die

Chemotherapie erfolgt durch den Hämatonkologen und orientiert sich an Protokollen der AML, ALL oder von Non-Hodgkin-Lymphomen. Nach Erreichen einer Remission kommt bei Fehlen von Kontraindikationen eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation zum Einsatz. Die therapeutischen Möglichkeiten konnten durch die kürzliche Zulassung einer zielgerichteten Therapie mit

einem gegen den Marker CD123 gerichteten Fusionsprotein erweitert werden.

Sekundär kutane Infiltrate durch Leukämien/Lymphome

Auch systemische hämatologische Neoplasien (Non-Hodgkin Lymphome, Morbus Hodgkin, Leukämien) können sich sekundär im Hautorgan und im Bereich der hautnahen Schleimhäute manifestieren (5). Daten aus Registern fehlen und somit basieren epidemiologische und klinische Angaben vorwiegend auf Fallserien (6). Meistens zeigen sich mehrere bzw. disseminierte Läsionen. Diese stellen meist Papeln und Tumoren, seltener Flecken dar (6). Hierbei können sekundäre Hautinfiltrate durch z. B. ein diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom oder ein systemisches peripheres T-Zell-Lymphom klinisch (und auch histologisch) dem jeweils primär kutanen Lymphom vergleichbar sein, sodass die weiterführenden Staginguntersuchungen zur Abgrenzung einen zentralen Stellenwert einnehmen.

Im Gegensatz zur MF sind langjährig bestehende Patches und Plaques für sekundär kutane Hautinfiltrate durch Leukämien/Lymphome ungewöhnlich. Ähnlich wie beim SS kann jedoch insbesondere bei der adulten T-Zell-Leukämie (ATLL) neben einer Blut- und Lymphknotenbeteiligung allerdings auch eine Erythrodermie auftreten, sodass hier eine differentialdiagnostische Abgrenzung mittels Immunphänotypisierung sowie Molekulargenetik indiziert ist.

Häufig finden sich Hautinfiltrate (leukaemia cutis) bei einer akuten myeloischen Leukämie (AML) mit monozytärer Differenzierung FAB M0/1 (Abbildung 2, 3), seltener bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) (7). Zu beachten ist hier, dass in ca. 30–40 % auch eine nicht-kutane, extramedulläre Beteiligung z. B. im Oropharynx oder der Orbita vorliegen kann, sodass eine interdisziplinäre Betreuung der jeweiligen Fachdisziplinen hinsichtlich der Ausbreitungsdiagnostik und ggfs. auch eine interdisziplinäre Einbeziehung in Therapiemaßnahmen bzw. Kontrollen des Therapieansprechens notwendig ist. Aber auch bei einer chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL) können im Krankheitsverlauf spezifische Infiltrate an der Haut auftreten (8). Meist finden sich Papeln, teils auch größere Tumoren mit Rumpfbetonung. Charakteristisch ist zudem, dass die neoplastischen Lymphozyten häufig im Bereich entzündlicher Prozesse (Herpes zoster) oder von kutanen Tumoren (Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom) zu detektieren sind. Teils erfolgt die primäre Diagnose der chronisch-lymphatischen Leukämie zufällig im Rahmen einer Hautbiopsie an-

„Zugelassen ist das Präparat (...) von Stemline Therapeutics für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN). Dabei handelt es sich um eine seltene, aggressiv verlaufende, maligne Erkrankung. Die Erkrankung betrifft vor allem ältere Erwachsene. BPDCN tritt typischerweise im Knochenmark und/oder in der Haut auf. Tagraxofusp ist der erste zugelassene Arzneistoff für die Behandlung dieser Erkrankung (...) Tagraxofusp führte in einer Studie mit 13 zuvor unbehandelten Patienten zu einem vollständigen Ansprechen bei sieben Patienten.“

www.pharmazeutische-zeitung.de

Abbildung 2: Dermatologische Vorstellung bei neu aufgetretenen Plaques, Fieber und Leistungsknick mit v.a. Sweet-Syndrom. Nach primärer Diagnose einer unreifen AML mittels Hautbiopsie – nachfolgend verifiziert im Knochenmark/Blut – erfolgte bei den Hämatonkologen eine allogene Stammzelltransplantation.





Abbildung 3: Seit 4 Wochen neu aufgetretene, rasch progrediente, disseminierte erythematöse Papeln, histologisch als kutane Infiltrate durch eine AML M4/5 (Primärdiagnose) gesichert.

derweiteriger Dermatosen (9). Für unterschiedliche Subtypen hämatologischer Neoplasien wurde eine schlechtere Prognose bei Vorhandensein disseminierter Hautinfiltrate, einem Auftreten innerhalb der ersten 6 Monate nach Primärdiagnose und einer erhöhten LDH mit einer schlechteren Prognose verbunden (5).

Während in bis zu 50 % spezifische kutane Infiltrate durch Leukämien und Lymphome erst durch die dermatologische Vorstellung mit histologischer Sicherung diagnostiziert werden, ist beim Multiplen Myelom zum Zeitpunkt einer Hautbeteiligung die Grunderkrankung in der Regel bereits bekannt. In bis zu 10 % können kutane Infiltrate Indikator eines Rezidivs einer vorbekannten hämatologischen Neoplasie darstellen.

Lymphome und Leukämien mit sekundär kutaner Manifestation werden primär von Hämatonkologen behandelt, wobei Dermatologen und weitere Fachgebiete wie Strahlentherapeuten und Pathologen in eine interdisziplinäre Betreuung eingebunden sind.

Wichtig ist es, entzündliche und infektiöse Dermatosen wie Exantheme, Lichen ruber, Psoriasis und Ekzemerkrankungen von spezifischen Infiltraten durch Leukämien/Lymphome abzugrenzen. Zu beachten ist, dass sich im Zuge einer hämatologischen Grunderkrankung auch reaktive Dermatosen wie ein Sweet-Syndrom, eine insect-bite like reaction oder ein Pyoderma gangraenosum als Indikator-Erkrankung manifestieren können (ohne, dass es sich hier um spezifische Tumorf infiltrate handelt). Außerdem sind Therapie-assoziierte Hautveränderungen wie Medikamententoxizitäten/-allergie oder Infektionen im Zuge der antineoplastischen Therapie zu erwägen. Kutane Paraneoplasien auf dem Boden einer hämatologischen Neoplasie sind insgesamt selten.

Zusammenfassend kommt dem Dermatologen eine entscheidende Rolle zur Erkennung und entsprechenden Veranlassung einer korrekten Diagnosestellung zu, welche meistens als ersten Schritt primär eine histologische Untersuchung der Hautveränderungen beinhaltet. Neben einer genauen klinischen Untersuchung sowie der histopathologischen Untersuchung einer oder mehrere Hautbiopsien sind umfassende Staginguntersuchungen zur genauen Einordnung der am Hautorgan histologisch gesicherten hämatologischen Neoplasie unabdingbar. Denn primär kutane Lymphome unterscheiden sich hinsichtlich Prognose und somit meist auch der Therapie deutlich von systemischen Lymphomen. Die Staginguntersuchungen umfassen Blut-

untersuchungen inkl. Durchflusszytometrie, bildgebende Untersuchungen und je nach Subtyp auch eine Knochenmarkpunktion und weitere molekulare Analysen.

Fazit:

Da spezifische kutane Infiltrate durch eine Leukämie oder ein Lymphom häufig den Weg des Patienten zum Arzt und somit zur Erstdiagnose bahnen, ist die dermatologische Untersuchung und Biopsie verdächtiger Läsionen von herausragender Wichtigkeit. Zudem können Hautmanifestationen auch ein Rezidiv einer bereits bekannten hämatologischen Grunderkrankung anzeigen mit entsprechend nachfolgenden Therapieschritten. Eine Früherkennung ist insbesondere bei aggressiven hämatologischen Neoplasien, welche sich primär oder orzugsweise am Hautorgan manifestieren (SS, BPD-CN) vordergründig, um zeitnah eine Ausbreitungsdiagnostik und Entitäten-gerechte Therapiemaßnahmen ergreifen zu können.

Referenzen:

1. Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, Beyer M, Cozzio A, et al. S2k Guidelines - Cutaneous Lymphomas Update 2016 - Part 1: Classification and Diagnosis (ICD10 C82 - C86). Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG. 2017;15(12):1266-73.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood. 2019;133(16):1703-14.
3. Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, Pulsoni A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches. British journal of haematology. 2016;174(2):188-202.
4. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Haematologica. 2013;98(2):239-46.
5. Lee WJ, Won KH, Won CH, Chang SE, Choi JH, Moon KC, et al. Secondary cutaneous lymphoma: comparative clinical features and survival outcome analysis of 106 cases according to lymphoma cell lineage. The British journal of dermatology. 2015;173(1):134-45.
6. Calado R, Relvas M, Morgado F, Cardoso JC, Tellechea O. Specific cutaneous infiltrates in patients with haematological neoplasms: a retrospective study with 49 patients. Australas J Dermatol. 2021;62(2):e228-e35.
7. Kaddu S, Zenahlik P, Beham-Schmid C, Kerl H, Cerroni L. Specific cutaneous infiltrates in patients with myelogenous leukemia: a clinicopathologic study of 26 patients with assessment of diagnostic criteria. Journal of the American Academy of Dermatology. 1999;40(6 Pt 1):966-78.
8. Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2007;48(5):855-65.
9. Cerroni L, Zenahlik P, Höfler G, Kaddu S, Smolle J, Kerl H. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia: a clinicopathologic and prognostic study of 42 patients. The American journal of surgical pathology. 1996;20(8):1000-10.

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med.
Marion Wobser

Klinik und Poliklinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
www.ukw.de/hautklinik

■ Weitere Informationen

Deutsche Leukämie- &
Lymphom-Hilfe e.V.
www.leukaemie-hilfe.de

Stemline Therapeutics
www.stemline.com