

Das **kutane**
T-Zell-Lymphom
(CTCL) – eine
herausfordernde
Diagnose

CTCL **BEYOND SKIN DEEP**



Experten-
entwickelter
Diagnose-
leitfaden

Achtung, Verwechslungsgefahr! Diese seltenen kutanen T-Zell-Lymphome benötigen besondere diagnostische Aufmerksamkeit.



Inhaltsverzeichnis

Herausforderungen einer CTCL-Diagnose	3
Mycosis fungoides (MF)	
Klinisches Erscheinungsbild	4
Expertenentwickelter Diagnoseleitfaden: Diagnostik bei Verdacht auf eine frühe MF	5
Sézary-Syndrom (SS)	
Klinisches Erscheinungsbild	6
Expertenentwickelter Diagnoseleitfaden: Diagnostik bei Verdacht auf SS	7
Klinische Stadieneinteilung	
Stadieneinteilung der MF/SS nach S2k-Leitlinie	8
Lebenserwartung nach klinischem Stadium	9
Weiterführende Informationen und Quellenangaben ..	10
Kitteltaschenkarte „Diagnosecheckliste MF/SS“	11

HERAUSFORDERUNGEN EINER CTCL-DIAGNOSE

Das kutane T-Zell-Lymphom (CTCL) ist eine **heterogene**, extranodale Non-Hodgkin-Lymphom-Erkrankung, die durch **maligne T-Lymphozyten primär in der Haut** gekennzeichnet ist.¹

- Häufigste Subtypen:
Mycosis fungoides (MF, 39–60 %), **Sézary-Syndrom** (SS, 2–5 %)^{2,3}

WHO-EORTC Klassifikation 2018 ²	Häufigkeit (%) ^a	5-Jahres-Überlebensrate (%) ^a
MF	39	88
MF-Varianten		
Follikulotrope MF	5	75
Pagetoide Retikulose	< 1	100
Granulomatöse schlabbe Haut (granulomatous slack skin, GSS)	< 1	100
SS	2	36

Die Lebenserwartung sinkt mit fortschreitendem Stadium (siehe S. 9)

Vielgestaltiges Erscheinungsbild, welches klinisch und histopathologisch einer Vielzahl von gutartigen Dermatosen ähnlich sehen kann.⁴

Diagnoseverzögerung: Bei > 85 % der Patient:innen beträgt die Zeit zwischen Symptomen und MF-Diagnose **1–7 Jahre**.⁵



Eine klinisch-pathologische Korrelation ist bei der Diagnose entscheidend, da histologische Befunde nicht immer mit dem klinischen Verhalten übereinstimmen und viele gutartige Dermatosen die Histopathologie von MF/SS nachahmen können.⁶

^a Basierend auf Daten aus niederländischen und österreichischen Registern für kutane Lymphome zwischen 2002 und 2017.²
CTCL = Kutanes T-Zell-Lymphom; MF = Mycosis fungoides; SS = Sézary-Syndrom.

MYCOSIS FUNGOIDES (MF)

KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD

HAUPTMERKMALE:^{1,7}

- Patches/Flecken
- Plaques
- Tumore

WEITERE ANZEICHEN:⁷

- Erythrodermie
- Hypopigmentierung
- Ichthyosiforme Hautveränderungen, Papeln, Papillome oder bullöse vesikuläre Läsionen
- Juckreiz

MF-Patches*



MF-Plaques*



MF-Tumore*



Besonders in frühen Stadien wird die MF häufig mit gutartigen Dermatosen (Ekzem, Psoriasis oder Parapsoriasis) verwechselt.^{3,8}

* Fotos mit Genehmigung von DermNet New Zealand, www.dermnetnz.org.

MF = Mycosis fungoides.

DIAGNOSTIK BEI VERDACHT AUF EINE FRÜHE MF

Experten-entwickelter Diagnose-leitfaden

ANFANGSVERDACHT

- Ekzematische bzw. psoriasisartige Hautveränderungen
- Unvollständiges Ansprechen auf topische Kortikosteroide / Neubildung auf unbehandelter Haut
- Differentialdiagnose „Arzneimittelreaktion“ ggf. vorab durch Absetzversuch neu verordneter Medikamente ausschließen

KLINISCHE UNTERSUCHUNG DES GESAMTEN HAUTORGANS UND ANAMNESE

Haupt-Verdachtskriterien:

Persistierende und/oder progrediente Patches (meist > 5 cm) ± Plaques

Diagnosestützende Befunde:

- Läsionen in nicht sonnenexponierten Arealen (v. a. Gesäß)
- Variable Größe/Form der Läsionen
- Poikilodermie (Hautatrophie, Hyper- und Depigmentierung, Teleangiektasien, Erytheme)

Auch wichtig:

- Fotodokumentation der Hautläsionen
- Lymphknotenstatus, Palpation von Leber und Milz
- Laboruntersuchungen (CRP, Differentialblutbild, Leberenzyme, Kreatinin, Elektrolyte)



Cave:

- Bei diffusem Erythem (Erythrodermie) besteht die Möglichkeit eines Blutbefalls: Blutausstrich, Bestimmung der Sézary-Zellen und FACS vornehmen (siehe unten)
- Bei intensivem Pruritus und/oder Lymphadenopathie Sézary-Syndrom erwägen

HISTOPATHOLOGIE

Biopsien sind essenziell:

Mehrere/wiederholte, ausreichend große/ tiefe (6mm) Gewebeentnahmen; ggf. auch von multiplen Läsionen

Cave: Topische Kortikosteroide und systemische Immunsuppressiva mindestens 2–4 Wochen vorher absetzen!

Diagnosestützende Befunde:

- **Gewebearchitektur:** Oberflächliche lymphoide Infiltrate, Epidermotropismus ohne Spongiose
- **Zytologie:** Lymphoide Zellen mit unterschiedlicher Kern- und Zytoplasma-Atypie und T-Lymphozyten mit hyperchromen Zellkernen mit auffällig unregelmäßiger (zerebriformer) Außenkontur (Sézary-Zellen)

ERGÄNZENDE FACS-ANALYSE

Für eine MF sprechen folgende Befunde:

- CD3⁺, CD4⁺ und CD8⁻; CD4/CD8-Verhältnis > 4–6
- CD2- oder CD5-Expression bei < 50% der infiltrierten T-Zellen: hochspezifisch, aber Sensitivität < 10% für MF
- Extrem verringerte CD7-Expression (< 10% der infiltrierten T-Zellen): hochspezifisch, Sensitivität 41–80%

MOLEKULARBIOLOGIE

- Klonalitätsanalyse (**Nachweis identischer Klone**) durch PCR der T-Zell-Rezeptor-(TCR)-Gene in Biopsie und Blut nach BIOMED-2-Protokoll
- Höhere Spezifität und Sensitivität hat die Sequenzierung der CDR3-Regionen der TCRβ- und TCRγ-Gene mittels **Next Generation Sequencing (NGS)**

CRP = C-reaktives Protein; FACS = Fluorescence Activated Cell Sorting (Durchflusszytometrie); MF = Mycosis fungoides; NGS = Next Generation Sequencing; PCR = Polymerase-Kettenreaktion; TCR = T-Zell-Rezeptor.

SÉZARY-SYNDROM (SS)

KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD

HAUPTMERKMALE:^{8,9}

- Erythrodermie, häufig schuppig
- Palmoplantare Keratodermie

WEITERE ANZEICHEN:^{8,9}

- Nagelveränderungen
- Starker Juckreiz
- Lymphadenopathie
- Haarausfall im Bereich der betroffenen Stellen

Erythrodermie*



Palmoplantare Keratodermie*



Nagelveränderungen*



Erythrodermie bei SS kann als idiopathische Erythrodermie, atopische Dermatitis, Psoriasis, Pityriasis rubra pilaris oder systemische allergische Kontaktdermatitis fehlgedeutet werden.¹⁰

DIAGNOSTIK BEI VERDACHT AUF SS

ANFANGSVERDACHT

- Erythrodermie mit starkem Juckreiz & generalisierte Lymphadenopathie & atypische (neoplastische) CD4⁺-T-Lymphozyten in Haut und peripherem Blut (± Lymphknoten)
- Ggf. weitere Hautläsionen wie Alopezie, palmoplantare Hyperkeratosen, Nagelhypertrophie, Lichenifikation und Ektropium. Selten viszeraler Befall

SCHWIERIGE DIFFERENTIALDIAGNOSE

- Erythrodermie und Lymphadenopathie treten bei vielen anderen Erkrankungen auf; eine Erythrodermie kann beim SS gelegentlich auch fehlen!
- Selbst der morphologische Nachweis von Sézary-Zellen im Blut ist nicht krankheitspezifisch, dieser Zelltyp kommt gelegentlich auch bei Gesunden und bei benignen Erkrankungen vor.

HISTOPATHOLOGIE

Häufigster Hauptbefund:

Oberflächliches perivaskuläres oder bandförmiges Infiltrat großer, atypischer Lymphozyten. Eine Epidermotropie kann, muss aber nicht vorliegen.

Lymphknoten: Meist unspezifische entzündliche Veränderungen

Fazit: Morphologische Histopathologie hat häufig keine diagnostische Aussagekraft.

IMMUNHISTOCHEMIE

Für ein SS und gegen eine reaktiv-entzündliche Ursache der Erythrodermie sprechen **folgende Eigenschaften der infiltrierenden T-Zellen in der Haut:**

- Überwiegend CD3⁺/CD4⁺/CD8⁻ (< 10 % CD8⁺)
- > 50 % der Zellen CD7⁻
- PD-1-positiv

DURCHFLUSSZYTOMETRIE (FACS)

Eine internationale Expertengruppe empfiehlt für die Immunphänotypisierung und Quantifizierung von Sézary-Zellen im peripheren Blut eine Multicolor-Durchflusszytometrie mit simultanem Einsatz von mindestens 6 Markern: CD3, CD4, CD7, CD8, CD26 und CD45.¹¹

- Der **Befundbericht der Durchflusszytometrie** sollte eindeutige Aussagen zum Vorliegen (oder Nichtvorliegen) einer immunphänotypisch abnormen T-Zell-Population mit Angaben zur absoluten und relativen Zahl dieser Zellen (bezogen auf die Lymphozyten-Gesamtzahl) enthalten.
- Die **quantitativen Daten** ermöglichen das Blut-Staging, Informationen zur Prognose und die Dokumentation von Veränderungen im Krankheits- bzw. Therapieverlauf.¹²

MOLEKULARGENETIK

- Empfehlung der S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“:¹³ **Klonalitätsnachweis im Blut** auf Basis der T-Zell-Rezeptoren (TCR) mittels PCR nach dem BIOMED-2-Protokoll
- Das moderne Verfahren des **Next Generation Sequencing (NGS)** bietet zusätzliche diagnostische Sicherheit für den Nachweis der malignen Proliferation eines T-Zell-Klons.

Experten-entwickelter Diagnose-leitfaden

* Fotos mit Genehmigung von DermNet New Zealand, www.dermnetnz.org.
SS = Sézary-Syndrom

CRP = C-reaktives Protein; FACS = Fluorescence Activated Cell Sorting (Durchflusszytometrie); NGS = Next Generation Sequencing; PCR = Polymerase-Kettenreaktion; SS = Sézary-Syndrom; TCR = T-Zell-Rezeptor.

KLINISCHE STADIENEINTEILUNG

S2K-LEITLINIE¹³

Das Staging bei MF/SS basiert auf der Bewertung von vier Krankheitskompartimenten, einschließlich: **Tumor (T), Lymphknoten (N), viszerale Metastasierung (M) und Blut (B)** (TNMB).

T: HAUT

T1	Makulae, Papulae und Plaques ≤ 10% der Hautoberfläche a) Makulae b) Plaques ± Makulae
T2	Makulae, Papulae und Plaques ≥ 10% der Hautoberfläche a) Makulae b) Plaques ± Makulae
T3	Ein oder mehrere Tumore (≥ 1 cm)
T4	Erythrodermie (≥ 80% der Körperoberfläche)

N: LYMPHKNOTEN

N0	Keine Lymphknoten palpabel
N1	Palpable Lymphknoten; histologisch kein Anhalt für CTCL (NCILN0-2) a) Klon negativ b) Klon positiv
N2	Palpable Lymphknoten; histologisch geringe Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCILN3) a) Klon negativ b) Klon positiv
N3	Palpable Lymphknoten; histologisch ausgedehnte Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCILN4), Klon positiv oder negativ
NX	Klinisch abnormale Lymphknoten, keine histologische Bestätigung

M: VISZERALE ORGANE

M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung mit Organspezifizierung

B: PERIPHERES BLUT

B0	< 250 CD4 ⁺ CD7 ⁻ oder CD4 ⁺ CD26 ⁻ T-Lymphozyten/μl
B1	250 bis < 1000 CD4 ⁺ CD7 ⁻ oder CD4 ⁺ CD26 ⁻ T-Lymphozyten/μl
B2	≥ 1000 CD4 ⁺ CD7 ⁻ oder CD4 ⁺ CD26 ⁻ T-Lymphozyten/μl mit identer klonaler T-Zell-Rezeptor-Genumlagerung des Hautklons

MIT FORTSCHREITENDEM STADIUM SINKT DIE LEBENSERWARTUNG

Ein korrektes CTCL-Staging ist wichtig, da mit fortschreitendem Krankheitsstadium die Überlebensdauer sinkt¹⁴

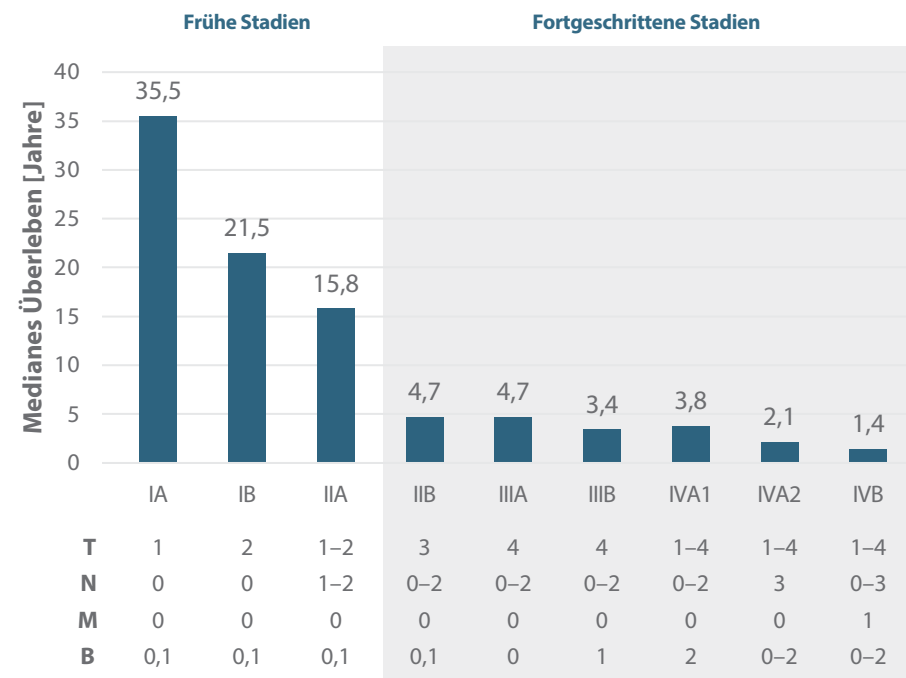


Abbildung nach Daten von Agar NS, et al. 2010¹⁴



Eine frühzeitige Diagnose kann den Krankheitsverlauf beeinflussen und ist in allen Krankheitsstadien wichtig, um

- eine rechtzeitige angemessene Behandlung zu ermöglichen,
- das Fortschreiten der Krankheit zu vermeiden und
- den Leidensdruck der Patient:innen zu verringern.¹⁵



Inhaltlich entwickelt mit Prof. Dr. Thomas Dirschka (Facharzt für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Praxis in Wuppertal, Geschäftsführer der CentroDerm GmbH für klinische Forschung, Wuppertal) und Dr. Andreas Timmel (Facharzt für Dermatologie und Allergologie in Niederlassung, Rügen, Vorsitzender des Landesverbandes Deutscher Dermatologen MV).



Kooperationspartner des BVDD

LITERATUR- UND QUELLENANGABEN:

1. Dummer R, et al. Nat Rev Dis Primers 2021;7:61; 2. Willemze R, et al. Blood 2019;133:1703–14; 3. Nicolay JP, et al. Eur J Immunol 2021;51:1660–71; 4. Hodak E, et al. Clin Dermatol 2019;37:255–67; 5. Scarisbrick JJ, et al. Br J Dermatol 2019;181:350–7; 6. Haun PL, et al. Fast Facts: Cutaneous T-cell Lymphoma. (Karger, 2019); 7. Munoz-Gonzalez H, et al. Actas Dermosifiliogr 2017;108:192–208; 8. Hristov AC, et al. Am J Hematol 2021;96:1313–28; 9. Spicknall KE. Semin Cutan Med Surg 2018;37:18–23; 10. Larocca C, et al. Hematol Oncol Clin North Am 2019;33:103–20; 11. Horna P, et al. Cytometry B Clin Cytom 2021;100:142–55; 12. Vermeer MH, et al. Br J Dermatol 2021;185:19–25; 13. Dippel E, et al. S2k-Leitlinie – Kutane Lymphome (ICD10 C82–C86), Stand 30.06.2021; 14. Agar NS, et al. J Clin Oncol 2010;28:4730–9; 15. Hodak E, et al. Am J Clin Dermatol 2023;24:5–14.



Das **kutane T-Zell- Lymphom (CTCL)**

– eine herausfordernde Diagnose

Bei den CTCL-Subtypen Mycosis fungoides (MF) und Sézary-Syndrom (SS):

- besteht Verwechslungsgefahr mit gutartigen Hauterkrankungen¹
- können Haut, Blut, Lymphknoten und innere Organe beteiligt sein²
- kann eine frühzeitige Diagnose das Fortschreiten der Erkrankung vermeiden³



**Weitere Informationen zu CTCL
finden Sie auf unserem CTCL-HUB:
www.kyowakirinhub.de/ctcl**

1. Hodak E, et al. Clin Dermatol 2019;37:255–67.

2. Dippel E, et al. S2k-Leitlinie – Kutane Lymphome (ICD10 C82–C86), Stand 30.06.2021.

3. Hodak E, et al. Am J Clin Dermatol 2023;24:5–14.