

Diagnostik kutaner Manifestationen systemischer Lymphome/Leukämien

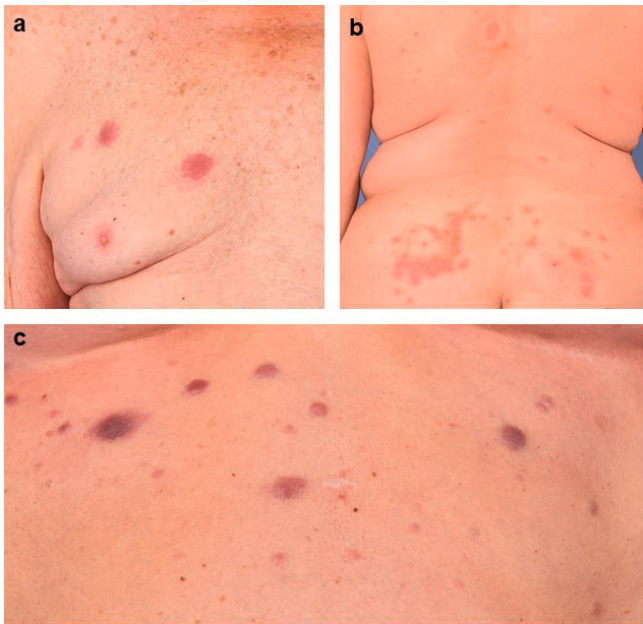


Abbildung 1: a: Langsam wachsende Hauttumoren bei einem Patienten mit vorbekanntem nodalen follikulären B-Zell-Lymphom und aktuell Rezidiv nach vorangegangener Therapie mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab. b: Rasch progrediente Plaques und Tumoren, welche mittels Spindelbiopsie als Infiltrate durch eine myeloische Neoplasie diagnostiziert wurden (Erstdiagnose) mit unverzüglicher Diagnosesicherung der AML im Knochenmark/Blut, weiterer Ausbreitungsdiagnostik und entsprechender Therapie (Stammzelltransplantation). c: Disseminierte, rasch progrediente, lividrote Tumoren als Primärmanifestation einer BPD-CN.

Einleitung

Systemische hämatologische Neoplasien (Non-Hodgkin Lymphome, Morbus Hodgkin, Leukämien) können sich sekundär am Hautorgan und im Bereich der hautnahen Schleimhäute manifestieren (1). Angaben zur Häufigkeit sowie zur klinischen Erscheinungsform basieren vorwiegend auf retrospektiven monozentrischen Erhebungen und Fallserien (2, 3). So fanden sich kutane Infiltrate hämatologischer Neoplasien in ca. 7 - 10 % von >400 retrospektiv analysierten Patienten mit Hautmetastasen, wobei das Mammakarzinom, das Bronchialkarzinom und das Melanom bei dieser Analyse am häufigsten Hautmetastasen aufwiesen (3). Während sich nur äußerst selten kutane Manifestationen durch ein Multiples Myelom zeigen, ist eine Mitbeteiligung des Hautorgans z. B. bei der blastischen plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie (BPDCN) nahezu pathognomonisch und auch die akute myeloische Leukämie (AML) kann eine extramedulläre Beteiligung mit besonderem Tropismus für Schleimhäute aufweisen. Zu beachten ist, dass kutane Manifestationen systemischer hämatologischer Neoplasien in bis zu 50 % der Fälle vor der eigentlichen Diagnose der Tumorerkrankung in Erscheinung treten (2). Insbesondere gilt dies bei der BPDCN zu berücksichtigen, zumal eine rasche Diagnostik entsprechender Hautveränderungen eine Früherkennung und zügige Therapieeinleitung dieser aggressiven Neoplasie ermöglicht. Demzufolge kommt dem Dermatologen hier eine besondere Rolle in der frühzeitigen Erkennung und Veranlassung weiterer entscheidender diagnostischer Schritte zu.

Klinische Präsentation

Das klinische Erscheinungsbild weist ein sehr variables Spektrum in Abhängigkeit von der jeweiligen Entität und dem biologischen Verhalten sowie Krankheitsstadium auf. Dementsprechend sind mögliche zu erwägende Differentialdiagnosen breit: Neben entzündlichen Dermatosen (Exanthem, Ekzem) können auch primär kutane Lymphome oder Metastasen solider Tumoren mit weitgehend analogen Hautveränderungen einhergehen. Kutane Metastasen finden sich am häufigsten beim Melanom, Mammakarzinom und Bronchialkarzinom (4, 5). Meist befindet sich die Tumorerkrankung in einem bereits fortgeschrittenen Stadium mit entsprechend limitierter Prognose (6). Zu beachten ist auch, dass sich im Zuge einer hämatologischen Grunderkrankung auch reaktive Dermatosen wie ein Sweet-Syndrom, eine insect-bite like reaction oder ein Pyoderma gangraenosum manifestieren können (ohne, dass es sich hier um spezifische Tumordinfiltrate handelt). Außerdem sind unter der antineoplastischen Behandlung Therapie-assoziierte Hautveränderungen wie Medikamententoxizitäten, Allergien oder Infektionen zu erwägen. Kutane Paraneoplasien auf dem Boden einer hämatologischen Neoplasie sind insgesamt selten.

Meistens zeigen sich mehrere bzw. disseminierte Läsionen (Papeln und/oder Tumoren, seltener Flecken) (2) (Abbildung 1 a, b). Hierbei können sekundäre Hautinfiltrate durch z. B. ein nodales diffusgroßzelliges 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 entscheidend sind. Charakteristisch ist zudem, dass die neoplastischen Lymphozyten häufig im Bereich entzündlicher Prozesse (Herpes zoster) oder von kutanen Tumoren (Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom) zu detektieren sind. Bei der BPDCN zeigen die kutanen Manifestationen häufig einen charakteristischen lividroten Farbton (Abbildung 1 c), wengleich der hämorrhagische Aspekt nicht spezifisch für die BPDCN ist. In Abhängigkeit von der Biologie der zugrundeliegenden Tumorentität weisen die Hautveränderungen eine entsprechende Dynamik auf.

Im Gegensatz zur Mycosis fungoides, dem häufigsten primär kutanen Lymphom, sind langjährig bestehende Patches und Plaques für sekundär kutane Hautinfiltrate durch Leukämien/Lymphome ungewöhnlich. Ähnlich wie beim Sézary-Syndrom

kann jedoch insbesondere bei der HTLV1-assoziierten Leukämie neben einer Blut- und Lymphknotenbeteiligung allerdings auch eine Erythrodermie (flächige Rötung und Infiltration der Haut) auftreten, sodass hier eine differentialdiagnostische Abgrenzung mittels Immunphänotypisierung sowie Molekulargenetik indiziert ist.

Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf kutane Infiltrate durch eine hämatologische Neoplasie sollte eine ausreichend große und tiefe Biopsie entnommen werden. Mögliche Komplikationen einer Hautbiopsie wie Blutung, Infektion, Wundheilungsstörung sind selten, meist milde und gut behandelbar und hängen von weiteren patientenspezifischen Faktoren wie Grundkrankheiten und aktueller (ggfs. bereits anti-neoplastischer) Therapie ab. Eine spindelförmige Gewebentnahme mittels Skalpell gewährleistet für den Histologen eine adäquate Beurteilung des architektonischen Charakters der myeloiden oder lymphoiden Infiltrate (Abbildung 2 a, b). So ist für die Mycosis fungoides ein Aufreihen der neoplastischen Lymphozyten an der epidermo-dermalen Junctionszone (sogenanntes lining-up) oder eine intraepitheliale Ansammlung von Lymphomzellen (Pautrier'sche Mikroabszesse) charakteristisch (Abbildung 2 c, d). Ebenfalls weist (namensgebend) das CD8+ aggressive epidermotrope T-Zell-Lymphom einen pathognomonischen Epidermotropismus der CD8-positiven neoplastischen Lymphozyten auf. Ein solcher Epidermotropismus ist bei sekundär kutanen Infiltraten durch Leukämien/Lymphome selten und stellt somit neben der Zytologie, dem Infiltratmuster, der Immunhistologie sowie ggfs. weiterführenden genetischen Analysen einen wichtigen Baustein im differentialdiagnostischen Algorithmus der histopathologischen Befundung dar. Meistens ist eine Diagnosestellung bzw. differentialdiagnostische Eingrenzung bereits aufgrund

der Zytologie und des charakteristischen Expressionsprofils der Tumorzellen möglich. So findet sich bei der BPDCN klassischerweise bei Negativität von Myeloperoxidase und Lysozym eine Expression von CD4, CD56 sowie CD123 und häufig auch Tcl-1 (7), wobei das Oberflächenprotein CD123 auch mittlerweile therapeutisch in Form des CD123-zielgerichteten Fusionsproteins „Tagraxofusp“ nutzbar ist. Tagraxofusp ist der erste zugelassene Arzneistoff für die Behandlung dieser Erkrankung.

Zu beachten ist bei der BPDCN eine Variabilität des immunhistologischen Expressionsprofils und eine Überlappung mit myeloischen Leukämien. Eine immunhistochemische Färbung für weitere Oberflächenmoleküle wie CD20 oder CD30 kann bei sekundär kutanen Lymphominfiltraten hinsichtlich der für verschiedene Entitäten vorliegenden Zulassung für entsprechende Antikörper (Rituximab, Brentuximab vedotin) ebenfalls von therapeutischer Relevanz sein.

Eine Skalpellbiopsie gewährleistet häufig auch besser als eine Stanzbiopsie eine ausreichende Erfassung tief gelegener Strukturen wie dem subkutanen Fettgewebe. Insbesondere bei knotigen Infiltraten durch systemische hämatologische Neoplasien finden sich die Tumorzellen in der Dermis und/oder Subkutis (Abbildung 3), sodass eine oberflächliche Biopsie in der Regel nicht ausreicht, was die weitere Diagnosefindung erschwert bzw. verzögert.

Zu bemerken ist, dass bei bereits bekannter Vordiagnose einer hämatologischen Neoplasie mit im Krankheitsverlauf ergänzendem Auftreten klinisch hochsuggestiver dermatologischer Manifestationen meist eine Stanzbiopsie (z. B. 5 mm Stanze) zur histopathologischen Verifizierung des aufgrund der Klinik vermuteten Rezidivs ausreichend sein kann. Im Gegensatz zu Lymphknoten oder inneren Organen stellt hierbei das Hautorgan eine einfach zu erreichende Körperregion dar, um das entnommene Tumormaterial für z. B. prognostische Einordnungen oder therapeutische Überlegungen weiter



Priv.-Doz. Dr. med.
Marion Wobser

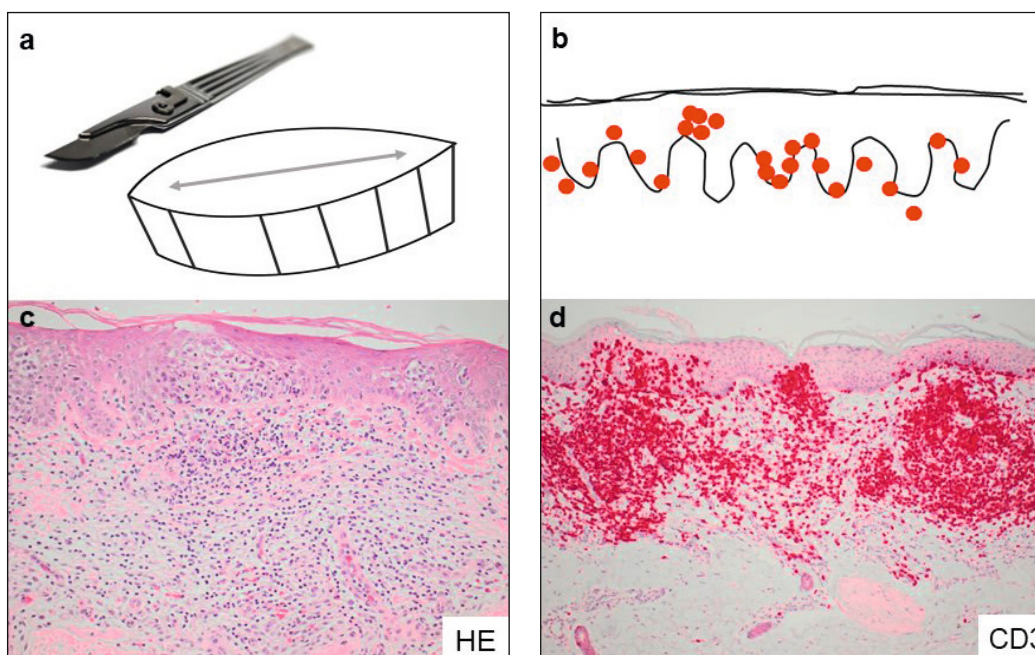
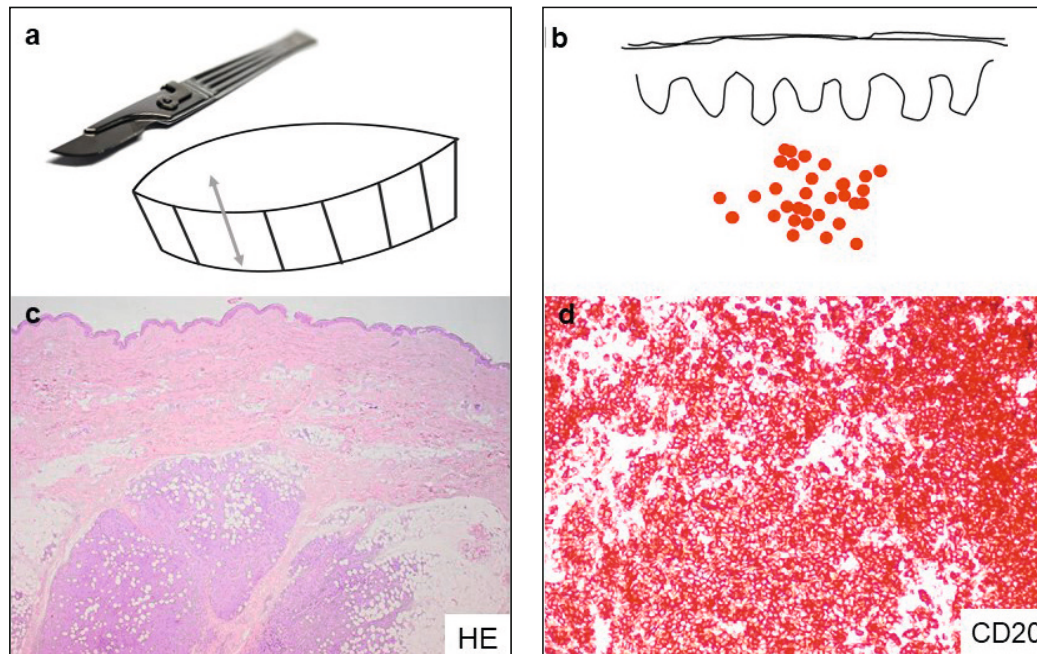


Abbildung 2: a: Schematische Darstellung einer spindelförmigen Hautbiopsie mit Beurteilbarkeit der horizontalen Ausbreitung des Infiltrates. b: Vereinfachte Skizzierung eines epidermotropen Infiltrates. c, d: Epidermotropes T-Zell-Infiltrat mit lining-up der Lymphozyten an der Junctionszone und Formierung von intraepidermalen Pautrier'schen Mikroabszessen bei einer Mycosis fungoides (Vergrößerung 200x, Färbung mit Hämatoxylin-Eosin (HE) (c) und CD3 (d)).

Abbildung 3: a: Schematische Darstellung einer spindelförmigen Hautbiopsie mit Beurteilbarkeit der Tiefenausdehnung des Infiltrates. b: Vereinfachte Skizzierung eines dermalen Infiltrates. c, d: Tiefreichende koriale und subkutane Infiltrate durch ein Marginalzonenlymphom (Vergrößerung 200x, Färbung mit Hämatoxylin-Eosin (HE) (c) und CD20 (d)).



aufzuarbeiten. Im Zuge personalisierter Therapie-strategien bieten sich hier Mutationsanalysen oder eine immunhistochemische Färbung von tumorassozierten Antigenen/Oberflächenmolekülen an.

Wenngleich die Hautbiopsie einen entscheidenden Baustein zur Erstdiagnose einer hämatologischen Grunderkrankung oder Verifizierung eines Rezidivs einer vorbekannten hämatologischen Neoplasie liefern kann, sind weiterführende Untersuchungen wie eine Ausbreitungsdiagnostik (Knochenmarkbiopsie, Bildgebung, Labor/Durchflusszytometrie) und ggfs. molekulare Untersuchungen letztendlich entscheidend, um die finale Diagnose zu stellen – und um dem Patienten einer entitäts- und stadiengerechten Therapie zuzuführen.

Prognose

Systematische Untersuchungen zur prognostischen Implikation von kutanen Infiltraten einer hämatologischen Neoplasie fehlen weitgehend. Bei unterschiedlichen Subtypen hämatologischer Neoplasien ist das Vorhandensein disseminierter Hautinfiltrate, ein Auftreten innerhalb der ersten 6 Monate nach Primärdiagnose und eine erhöhte Laktatdehydrogenase mit einer schlechteren Prognose verbunden (1). Während in bis zu 50 % spezifische kutane Infiltrate durch Leukämien und Lymphome erst durch die dermatologische Vorstellung mit histologischer Sicherung diagnostiziert werden, ist andererseits z. B. beim Multiplen Myelom zum Zeitpunkt einer Hautbeteiligung die Grunderkrankung in der Regel bereits bekannt (und meist in einem fortgeschrittenen Stadium).

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 Bedeutung. Wichtig ist für eine adäquate Diagnosestellung, eine ausreichend große und tiefe (Spindel-)biopsie zu entnehmen. So lassen sich auch tief dermale/subkutane Infiltrate im Biopsat sicher erfassen und es steht ausreichend Gewebsmaterial für eine erforderliche extensive immunhistochemische und molekularpathologische Aufarbeitung zu Verfügung. Zudem können Hautmanifestationen auch ein Rezidiv einer bereits bekannten hämatologischen Grunderkrankung anzeigen mit entsprechend nachfolgenden Therapieschritten. Im Zuge zielgerichteter Therapiemodalitäten kommt zudem der immunhistochemischen Aufarbeitung des Biopsates zur Patientenselektionierung für z. B. Antikörper-basierte Therapieoptionen eine entsprechende Bedeutung zu. Lymphome und Leukämien mit sekundär kutaner Manifestation werden primär von Hämatonkologen behandelt, wobei Dermatologen und weitere Fachgebiete wie Strahlentherapeuten und Pathologen in die interdisziplinäre Betreuung eingebunden sind.

Referenzen

1. 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.
2. 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.
3. Wong CY, Helm MA, Helm TN, Zeitouni N. Patterns of skin metastases: a review of 25 years' experience at a single cancer center. *International journal of dermatology*. 2014;53(1):56–60.
4. Strickley JD, Jenson AB, Jung JY. Cutaneous Metastasis. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2019;33(1):173–97.
5. Hussein MR. Skin metastasis: a pathologist's perspective. *Journal of cutaneous pathology*. 2010;37(9):e1–20.
6. Choate EA, Nobori A, Worswick S. Cutaneous Metastasis of Internal Tumors. *Dermatol Clin*. 2019;37(4):545–54.
7. Cheng W, Yu TT, Tang AP, He Young K, Yu L. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: Progress in Cell Origin, Molecular Biology, Diagnostic Criteria and Therapeutic Approaches. *Curr Med Sci*. 2021;41(3):405–19.

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

www.stemline.com
www.elzonris.com