Kutane Lymphome

Kempf, W ; Mitteldorf, C

Abstract: Primär kutane Lymphome sind die zweithäufigste Gruppe der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome. In den letzten Jahren sind zahlreiche neue Varianten und Entitäten beschrieben worden, wobei diese z. T. noch keinen Eingang in die aktuelle WHO-Klassifikation gefunden haben. Dazu gehören Formen der Mycosis fungoides wie die granulomatöse Form, welche mit einer schlechteren Prognose einhergehen, aber auch die indolenten CD8-positiven Lymphoproliferationen im Kopfbereich und an akralen Lokalisationen. In der Gruppe der CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen werden bei der lymphomatoiden Papulose die neuen histologischen Typen D (epidermotrop, CD8+) und Typ E (angioinvasiv) besprochen, welche aggressive Lymphome imitieren. Die kutanen peripheren T-Zell-Lymphome sind eine prognostisch heterogene Gruppe. Das kutane CD8+ aggressive epidermotrope zytotoxische Lymphom und das kutane gamma/delta-T-Zell-Lymphom sind ausgesprochen aggressive Erkrankungen, während das kutane CD4+ klein-/mittelgroßzellige T-Zell-Lymphom in seiner solitären und lokalisierten Form eine indolente Lymphomform darstellt, dessen Histogenese, Terminologie und Abgrenzung vom nodulären T-Zell-Pseudolymphom noch nicht geklärt sind. Bei den seltenen B-Zell-Lymphomen, welche sich primär oder sekundär in der Haut manifestieren, wird auf das Epstein-Barr-Virus(EBV)-assoziierte diffuse großzellige Lymphom des älteren Menschen und das EBV-assoziierte mukokutane Ulkus eingegangen. Diese Übersichtsarbeit beschreibt die klinischen, histologischen und immunphänotypischen Merkmale der neuen und seltenen Varianten und Entitäten kutaner Lymphome und zeigt den hohen Stellenwert der klinisch-pathologischen Korrelation in der Diagnostik auf.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-014-2017-9>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-207603>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Kempf, W; Mitteldorf, C (2015). Kutane Lymphome. *Der Pathologe*, 36(1):62-69.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00292-014-2017-9>

Pathologe 2015 · 36:62–69
DOI 10.1007/s00292-014-2017-9
Online publiziert: 16. Januar 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Schwerpunktherausgeber
T. Mentzel, Friedrichshafen
E. Bierhoff, Bonn

W. Kempf^{1,2} · C. Mitteldorf³

¹ Kempf und Pfaltz, Histologische Diagnostik, Zürich

² Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich

³ Dermatologische Klinik, Helios Klinikum Hildesheim

Kutane Lymphome

Neue Entitäten und seltene Varianten

Primär kutane Lymphome (KL) sind mit einer Inzidenz von 5–10 Neuerkrankungen/1 Mio. Einwohner/Jahr die zweithäufigste Gruppe der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome. Dabei repräsentieren die KL eine klinisch, histologisch, immunphänotypisch und prognostisch sehr heterogene Gruppe kutaner Neoplasien, deren Einteilung sich nach der WHO-Klassifikation lymphoider Tumoren (4. Auflage, 2008) richtet [23]. In den letzten Jahren sind zahlreiche neue Varianten bekannter KL sowie neue Entitäten beschrieben worden, wobei diese z. T. noch keinen Eingang in die WHO-Klassifikation gefunden haben. Der Fokus der vorliegenden Übersichtsarbeit liegt auf diesen neuen und seltenen KL-Varianten und Entitäten, wobei auch der hohe Stellenwert der klinisch-pathologischen Korrelation aufgezeigt werden soll.

Kutane und natürliche-Killerzellen-/T-Zell-Lymphome

Mycosis fungoides

Die *Mycosis fungoides* (MF) ist das häufigste KL, welches durch die klassische Evolution von Patches, Plaques und Tumoren definiert ist. Ein Übergang in das Tumorstadium tritt bei 10–20% der Patienten auf. Die MF zeigt ein breites Spektrum klinischer, histologischer und immunphänotypischer Varianten. Aus prognostischer Sicht sind hierbei die follikulotrope und granulomatöse Form von Bedeutung, da diese Varianten der MF eine schlechtere Prognose mit 5-Jah-

res-Überlebensraten von ca. 60% aufweisen. Klinisch manifestiert sich die granulomatöse MF mit oftmals hyperpigmentierten Patches und Plaques (■ Abb. 1a). Histologisch finden sich epitheloidzellige/sarkoidale Granulome oder ein Granuloma-anulare-artiges Infiltratmuster (■ Abb. 1a). Die neoplastischen Lymphozyten sind überwiegend klein- bis mittelgroßzellig und weisen lediglich eine geringe Kernpleomorphie auf. In der Hälfte der Fälle fehlt ein signifikanter Epidermotropismus, was die diagnostische Zuordnung erschwert [21]. In über 90% der Fälle kann bei dieser MF-Form eine klonale T-Zell-Population detektiert werden, was sich bei der Abgrenzung gegenüber einer Sarkoidose und dem Granuloma anulare als besonders hilfreich erweist [27]. Die Abgrenzung gegenüber dem sehr seltenen elastolytischen kutanen Lymphom (engl. „granulomatous slack skin“, GSS) beruht auf der klinischen Manifestation Cutis-laxa-artiger Hautläsionen in den intertriginösen Arealen, welche sich im Krankheitsverlauf entwickeln. Die granulomatöse MF und die GSS gehen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Zweitlymphomen (insbesondere Hodgkin-Lymphom) einher, welche bei 20–50% der Patienten auftreten.

Aus immunphänotypischer Sicht sind MF-Fälle mit Expression von CD30 hervorzuheben. In den frühen Krankheitsstadien (Patch- und Plaquestadium) sprechen eine Expression von CD30 und eine hohe Proliferationsrate der dermal gelegenen Lymphozyten für einen aggressiveren Verlauf der Erkrankung [7]. Dies steht im Gegensatz zur CD30-Expression bei transformierter MF, bei welcher die

CD30-Expression im Vergleich zu CD30-negativen Fällen mit einem längeren Überleben einhergeht [4].

CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen

Primär kutane *CD30-positive lymphoproliferative Erkrankungen* (CD30+-LPE) sind die zweithäufigste Gruppe kutaner T-Zell-Lymphome (KTZL), zu denen die lymphomatoide Papulose (LYP), das primär kutane anaplastische großzellige Lymphom (AGZL) und sogenannte Borderlinefälle gehören [13]. Die LYP ist durch das rezidivierende Auftreten von Papeln und kleinen Knoten in unterschiedlicher Anzahl charakterisiert, wobei die einzelnen Läsionen eine spontane Regression innerhalb weniger Wochen, teils unter Hinterlassung varioliformer Narben, zeigen. Histologisch wurden gewöhnlich 3 LYP-Typen (A bis C) unterschieden:

- Typ A mit einzeln und in kleinen Gruppen gelegenen CD30-positiven pleomorphen und anaplastischen lymphoiden Zellen in einem dichten Infiltrat neutrophiler und eosinophiler Granulozyten sowie Histiozyten.
- Typ B mit epidermotropen Infiltraten vorwiegend kleiner CD30-positiver oder CD30-negativer Lymphozyten.
- Typ C mit kohäsiven Verbänden atypischer CD30-positiver lymphoider Zellen.

LYP Typ D

Saggini et al. [31] haben 2010 eine CD8-positive epidermotrope Variante (LYP Typ D) beschrieben, welche in Anbetracht des Phänotyps und des ausgepräg-

ten Epidermotropismus der CD8-positiven Zellen das primär kutane aggressive epidermotrope CD8-positive zytotoxische T-Zell-Lymphom (sog. Berti-Lymphom; CD8+-AEZTL) imitiert (■ Abb. 2a, b). Letzteres zeigt doch im Gegensatz zum LYP Typ D keine Expression von CD30, jedoch von CD45RA und manifestiert sich mit rasch progredienten erosiven/ulzerierten Plaques sowie Knoten und zeigt einen aggressiven Verlauf mit sehr schlechter Prognose.

Unter den reaktiven Dermatosen kann die differenzialdiagnostische Abgrenzung der Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (PLEVA) gegenüber der LYP Typ D Schwierigkeiten bereiten, da sich die PLEVA mit einem CD8- und CD30-positiven lymphozytären Infiltrat manifestieren kann (sog. CD30+-PLEVA [17]).

LYP Typ E

Die 2013 erstmals beschriebene angioinvasive Form der lymphomatoiden Papulose (LYP Typ E) ist durch angiozentrische und -destruktive Infiltrate vorwiegend mittelgroßer atypischer CD30-positiver Lymphozyten gekennzeichnet, wobei die Infiltration und Zerstörung der Gefäßwände zu ausgedehnten dermalen Nekrosen und einer Ulzeration führen (■ Abb. 3a, b; [19]). Klinisch werden bei den Patienten neben Papeln und kleinen Knoten bis zu 4 cm durchmessende Ulzerationen mit hämorrhagischer Kruste gesehen (■ Abb. 3c), wobei auch die Ulzera sowie die Papeln die für die LYP typische spontane Rückbildung zeigen. Immunphänotypisch findet sich bei dieser Form in 70% der Fälle ein CD8-positiver Phänotyp.

Die Differenzialdiagnose der LYP Typ E umfasst angesichts der angioinvasiven Infiltrate aggressive primär kutane Lymphome bzw. sekundär kutane Infiltrate systemischer Lymphome wie das extranodale natürliche-Killerzellen(NK)/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ, das kutane gamma-delta-T-Zell-Lymphom, oder periphere T-Zell-Lymphome, „not otherwise specified“ (NOS). Die Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und die klinische Präsentation erlauben hierbei die Abgrenzung des extranodalen NK-/T-Zell-Lymphoms von der LYP Typ E. Die Expression von T-Zell-Rezep-

Pathologe 2015 · 36:62–69 DOI 10.1007/s00292-014-2017-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

W. Kempf · C. Mitteldorf

Kutane Lymphome. Neue Entitäten und seltene Varianten

Zusammenfassung

Primär kutane Lymphome sind die zweithäufigste Gruppe der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome. In den letzten Jahren sind zahlreiche neue Varianten und Entitäten beschrieben worden, wobei diese z. T. noch keinen Eingang in die aktuelle WHO-Klassifikation gefunden haben. Dazu gehören Formen der Mycosis fungoides wie die granulomatöse Form, welche mit einer schlechteren Prognose einhergehen, aber auch die indolenten CD8-positiven Lymphoproliferationen im Kopfbereich und an akralen Lokalisationen. In der Gruppe der CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen werden bei der lymphomatoiden Papulose die neuen histologischen Typen D (epidermotrop, CD8+) und Typ E (angioinvasiv) besprochen, welche aggressive Lymphome imitieren. Die kutanen peripheren T-Zell-Lymphome sind eine prognostisch heterogene Gruppe. Das kutane CD8+ aggressive epidermotrope zytotoxische Lymphom und das kutane gamma/delta-T-Zell-Lymphom sind ausgesprochen aggressive Erkrankungen, wäh-

rend das kutane CD4+ klein-/mittelgroßzellige T-Zell-Lymphom in seiner solitären und lokalisierten Form eine indolente Lymphomform darstellt, dessen Histogenese, Terminologie und Abgrenzung vom nodulären T-Zell-Pseudolymphom noch nicht geklärt sind. Bei den seltenen B-Zell-Lymphomen, welche sich primär oder sekundär in der Haut manifestieren, wird auf das Epstein-Barr-Virus(EBV)-assoziierte diffuse großzellige Lymphom des älteren Menschen und das EBV-assoziierte mukokutane Ulkus eingegangen. Diese Übersichtsarbeit beschreibt die klinischen, histologischen und immunphänotypischen Merkmale der neuen und seltenen Varianten und Entitäten kutaner Lymphome und zeigt den hohen Stellenwert der klinisch-pathologischen Korrelation in der Diagnostik auf.

Schlüsselwörter

CD30 · Mycosis fungoides · Lymphomatoide Papulose · B-Zell-Lymphom · Epstein-Barr Virus

Cutaneous lymphomas. New entities and rare variants

Abstract

Primary cutaneous lymphomas are the second most common group of extranodal non-Hodgkin lymphomas. Recently several new variants and entities have been described but have not yet become part of the World Health Organization (WHO) classification. These forms include the granulomatous form of mycosis fungoides, which is associated with a poorer prognosis, as well as indolent CD8+ lymphoproliferations on the head and at acral localizations. Within the group of cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders, new histological types of lymphomatoid papulosis have been identified, such as type D (CD8+ epidermotropic) and type E (angioinvasive) which simulate aggressive lymphomas. Cutaneous peripheral T-cell lymphomas are a prognostically heterogeneous group of cutaneous lymphomas. The cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma and cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma are very aggressive

neoplasms, whereas cutaneous CD4+ small to medium-sized T-cell lymphoma in its solitary or localized form represents an indolent lymphoproliferation: the terminology, histogenesis and differentiation from nodular T-cell pseudolymphoma are still a matter of debate. Among B-cell lymphomas, disorders associated with Epstein-Barr virus (EBV) are discussed focusing on EBV diffuse large B-cell lymphoma of the elderly and EBV-associated mucocutaneous ulcer. This review describes the clinical, histological and immunophenotypic features of new and rare entities and variants of cutaneous lymphomas and highlights the impact of the clinicopathological correlation in the diagnostic process.

Keywords

CD30 ligand · Mycosis fungoides · Lymphomatoid papulosis · B-cell lymphoma · Epstein-Barr virus

Abb. 1 ◀ Granulomatöse Mycosis fungoides. **a** Klinische Manifestation: Hyperpigmentierte Patches am Stamm. **b** Histologie: Derales Infiltrat mit epitheloidzelligen Granulomen. HE-Färbung, Vergrößerung 2,5:1

Abb. 2 ◀ Lymphomatoide Papulose, Typ D. Epidermotrope Infiltrate kleiner bis mittelgroßer atypischer Lymphozyten (**a**) mit Expression von CD8 (**b**). HE-Färbung und Immunhistochemie, APAAP, Vergrößerung 100:1

tor(TCR)-gamma durch die Tumorzellen ermöglicht die Unterscheidung der LYP Typ E vom kutanen gamma-delta-T-Zell-Lymphom. Weitere Formen der LYP mit vorwiegend follikulotropen (sog. follikuläre LYP) oder granulomatösen und syringotropen Infiltraten wurden beschrieben [14]. Zudem wurde von Karai et al. [12] eine Variante der LYP identifiziert, der eine genetische Alteration von 6p25.3 (IRF4/DUSP Locus) zugrunde liegt. Diese Form zeichnet sich klinisch durch überwiegend lokalisierte Papeln und Knoten aus und ist histologisch durch epidermotrope und intradermal nodulär positive lymphoide Zellen charakterisiert.

Anaplastisches großzelliges Lymphom

Das primär kutane AGZL manifestiert sich in der Mehrzahl der Fälle mit solitären oder gruppierten rasch wachsenden Knoten mit Neigung zu Ulzeration und histologisch mit nodulären kohäsiven Infiltraten großer pleomorpher und anaplastischer CD30-positiver Tumorzellen. Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten seltene klinische und histologische Varianten, welche epidermotrope Infiltrate, neutrophilen- und eosinophi-

lenreiche Formen sowie angiozentrische und subkutane Manifestationen [18, 24] umfassen. Eine seltene intravaskuläre, auf die Haut beschränkte Form des kutanen AGZL wurde identifiziert, welche im Gegensatz zum ALK-positiven systemischen AGZL einen indolenten Verlauf mit guter Prognose aufweist [25]. Diese Form muss abgegrenzt werden von einer sogenannten benignen CD30-positiven atypischen intravaskulären T-Zell-Proliferation, welche durch intralymphatische Ansammlungen CD30-positiver atypisch erscheinender mittelgroßer bis großer blastärer T-Zellen charakterisiert ist [29]. Diese stellt einen reaktiven Prozess in der Umgebung von Ulzera oder im Zusammenhang mit inflammatorischen Dermatosen dar.

Das primär kutane AGZL ist, im Gegensatz zur systemischen Form des AGZL, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ALK1/p80-negativ und zeigt keine t(2;5) Translokation (NPM-ALK). Die kürzlich bei Kindern und einzelnen Erwachsenen beobachteten sehr seltenen Fälle primär kutaner ALK-positiver AGZL zeigen überwiegend einen indolenten Verlauf, wobei es weiterer Studien zur Klärung der prognostischen Be-

deutung dieser seltenen Variante bedarf [26]. Im Gegensatz zu anderen Lymphomen (mit Ausnahme der oben erwähnten seltenen LYP-Fälle) findet sich bei 20–30% der primär kutanen AGZL eine Rearrangement des IRF4/DUSP22 Locus auf Chromosom 6p25.3, wobei der Nachweis der Translokation mittels FISH-Analyse eine hohe Sensitivität und vergleichsweise hohe Spezifität für das primär kutane AGZL aufweist [33].

Kutane periphere T-Zell-Lymphome

In der WHO-Klassifikation werden als sogenannte seltene Subtypen des kutanen peripheren T-Zell-Lymphoms (PTL) folgende Lymphomentitäten angeführt:

- primär kutanes CD4-positives klein-/mittelgroßzelliges T-Zell-Lymphom (CD4 + KMTZL),
- kutanes gamma-delta-T-Zell-Lymphom (KGD-TZL) und
- kutanes CD8 + aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom (CD8 + AETZL).

Abb. 3 ▲ Lymphomatoide Papulose, Typ E. **a** Histologie: Angiozentrische Infiltrate um zentrale Nekrose und darüberliegender Ulzeration. HE-Färbung, Vergrößerung 2,5:1. **b** Angioinvasive Infiltrate kleiner bis mittelgroßer atypischer Lymphozyten. HE-Färbung, Vergrößerung 200:1. **c** Klinische Manifestation: Ulzeration am Stamm

Abb. 4 ◀ Kutaner CD4+ klein-/mittelgroßzelliges T-Zell-Lymphom. Noduläres Infiltrat ohne Epidermotropismus (**a**). Kleine und mittelgroße Lymphozyten mit Kernpleomorphie (**b**). Beimengung eosinophiler Granulozyten. HE-Färbung, Vergrößerungen 20:1 und 200:1

Primär kutanes CD4-positives klein-/mittelgroßzelliges T-Zell-Lymphom

Das CD4+ KMTZL wird in der WHO-Klassifikation (2008, 4. Auflage) und der WHO-EORTC-Klassifikation (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) für primär kutane Lymphome bislang als provisorische Entität aufgeführt, nicht zuletzt da die Beziehung zum nodulären T-Zell-Pseudolymphom nicht abschließend geklärt ist. Bei den meisten Patienten manifestiert sich das CD4+ KMTZL als solitärer Knoten im Kopf-Hals-Bereich, insbesondere bei Patienten zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr [3]. Die Histologie zeigt ein noduläres dermales und teils bis in die Subkutis reichendes Infiltrat überwiegend kleiner und mittelgroßer Lymphozyten mit pleomorphen, chromatindichten Kernen und einem schmalen Zytoplasmasaum (■ **Abb. 4a, b**). Ein Epidermotropismus fehlt oder ist nur fokal und gering ausgeprägt, während ein fokaler Follikulotropismus nicht selten gesehen wird.

Neben den T-Zellen, welche einen CD4-positiven T-Helfertyp aufweisen, sind dem Infiltrat B-Zellen beige-

mennt, welche oft in kleinen Aggregaten angeordnet sind und bis zu 30% des Infiltrats ausmachen können. Zusätzlich finden sich eosinophile Granulozyten, Plasmazellen und Histozyten. Die kleinen bis mittelgroßen T-Zellen exprimieren CD3 und CD4, wobei ca. 20–30% der Zellen zusätzlich eine Expression von PD1 und teils auch zusätzlicher Marker follikulärer Helfer-T-Zellen, wie CXCL-13, ICOS, bcl-6 und gelegentlich auch CD10 aufweisen. Die Proliferationsrate ist niedrig und liegt in den meisten Fällen zwischen 5 und 30%. Eine klonale T-Zell-Population konnte in 60% der Fälle gefunden werden [3].

Aufgrund des Phänotyps wird die Erkrankung von einigen Autoren als neoplastische Proliferation follikulärer T-Helferzellen aufgefasst. Diese Interpretation ist jedoch umstritten. Die Prognose des CD4+ MTZL ist bei der solitären oder lokalisierten Form exzellent (5-Jahres-Überlebensrate von über 90%). In Anbetracht dieser exzellenten Prognose und der überlappenden Befunde mit dem nodulären T-Zell-Pseudolymphom sind der Stellenwert des CD4+ MTZL als distinkte Lymphomentität als auch die Nomenklatur Gegenstand von Kontroversen [22]. Im Gegensatz zur solitären und lokalisier-

ten Form zeigen Patienten mit multiplen Läsionen, einer hohen Proliferationsrate der CD4-positiven Zellen sowie einer niedrigen Anzahl infiltrierender CD8-positiver Zellen eine deutlich schlechtere Prognose. Diese Fälle sind biologisch eher der Gruppe des kutanen PTL, NOS zuzuordnen, wobei hier ein aggressiveres therapeutisches Vorgehen erwogen werden muss.

Kürzlich haben Battistella et al. [1] eine Form des kutanen T-Zell-Lymphoms beschrieben, welche durch noduläre Infiltrate vorwiegend mittelgroßer bis großer Zellen mit Expression follikulärer T-Helfermarker charakterisiert ist und sich bei der Mehrzahl der Patienten mit multiplen Papeln, Plaques und Knoten am Stamm und im Gesichtsbereich manifestiert. Die Erkrankung, für welche die Bezeichnung *primär kutanes follikuläres Helfer-T-Zell-Lymphom* vorgeschlagen wurde, zeigt einen vergleichsweise aggressiven Verlauf mit weitgehend fehlendem Ansprechen auf eine Polychemotherapie bei Vorliegen multipler Läsionen. Die Eigenständigkeit der Erkrankung innerhalb der Gruppe der PTL muss erst noch durch weitere Studien geklärt werden.

In den letzten Jahren wurden unter dem Begriff der sog. „indolenten CD8+

Abb. 5 ◀ Granulomatöses CD8+-kutanes T-Zell-Lymphom. Dermale histiozytenreiche Infiltrate mit kleinen bis mittelgroßen CD8+-T-Zellen. HE-Färbung, Vergrößerung 100:1

lymphoiden Proliferation“ noduläre vorwiegend dermale Infiltrate CD8-positiver kleiner und mittelgroßer T-Zellen beschrieben, welche insbesondere im Bereich der Ohren, des Gesichts, aber auch akral lokalisiert auftreten [15, 32]. Diese zeigen wie die solitäre Form des CD4+ KMTZL eine exzellente Prognose mit einem indolenten Verlauf. Diese Fälle CD8-positiver lymphoproliferativer Erkrankungen sind bislang nicht in der WHO-Klassifikation berücksichtigt und werden in den meisten Fällen als kutanes PTL, NOS mit CD8-positivem Phänotyp klassifiziert.

Kutanes CD8+ aggressives epidermotropes zytotoxisches T-Zell-Lymphom

Das CD8+ AETZL stellt ein sehr seltenes und äußerst aggressives KTZL dar, welches eine Prädisposition für das männliche Geschlecht aufweist. Die Erkrankung manifestiert sich mit erosiven/ulzerierten und teils hyperkeratotischen Patches, Plaques, Papeln und Knoten, welche Nekrosen und eine Ulzeration aufweisen [30]. Die Erkrankung kann auf das Integument beschränkt bleiben, ein extrakutaner Befall der oralen Schleimhaut, viszeraler Organe (Lunge) und des zentralen Nervensystems kann jedoch vorkommen, während die Lymphknoten meist nicht betroffen sind. Histologisch findet sich ein ausgeprägter Epidermotropismus unterschiedlich großer Lymphozyten mit pleomorphen, überwiegend chromatindichten Kernen. Eine begleitende Spongiose, Vesikel- und Blasenbildung sowie zahlreiche apoptotische Keratinozyten können

beobachtet werden. Darüber hinaus können im tieferen Korium und der Subkutis angiozentrische Infiltrate hinzukommen.

Die Tumorzellen zeigen einen charakteristischen Phänotyp (CD3+, CD4–, CD8+, CD45RA+, CD45RO–, TIA-1+ und betaF1+). Eine Expression von CD30 und eine Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) liegen nicht vor. Die Erkrankung zeigt einen äußerst aggressiven Verlauf mit einem mittleren Überleben von weniger als 32 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 20%. Die Kombination einer Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation könnte eine erfolgversprechende Strategie darstellen. Die Differenzialdiagnose des CD8+-AETZL beinhaltet die CD8-positive Variante der MF, welche ebenfalls durch epidermotrope Infiltrate CD8-positiver Lymphozyten charakterisiert ist, klinisch jedoch Patches und Plaques ohne Erosionen und Ulzerationen aufweist. Die CD8-positive MF zeigt einen indolenten Verlauf analog zur klassischen CD4-positiven Form. Die pagetoide Retikulose als uniläsionärer Subtyp der MF kann ebenfalls eine Expression von CD8 aufweisen und zeigt einen ausgeprägten Epidermotropismus. Die klinische Manifestation mit solitärer Läsion und indolentem Verlauf erlaubt jedoch eine Unterscheidung gegenüber der CD8+-AETZL.

Kutanes gamma-delta-T-Zell-Lymphom

Das KGD-TZL ist eine sehr seltene Erkrankung, welche eine klonale Proliferation reifer aktivierter gamma-delta-T-Zellen darstellt. Diese repräsentieren eine

kleine Untergruppe (<5%) der im peripheren Blut nachweisbaren Lymphozyten. Das charakteristische Merkmal ist die Expression der gamma-delta-Kette des T-Zell-Rezeptors und zytotoxischer Moleküle (TIA-1, Granzym B, Perforin). Nach Aktivierung kann zusätzlich eine Expression von CD56, CD57 oder CD16 beobachtet werden. Das KGD-TZL manifestiert sich meist mit nekrotischen oder ulzerierten Papeln, Plaques oder Knoten sowie subkutanen Infiltraten [10]. Es werden Manifestationen im Bereich der oralen Mukosa und anderer extrakutaner Lokalisationen beobachtet, während Lymphknoten, Milz und Knochenmark meist nicht betroffen sind. Das KGD-TZL tritt bei beiden Geschlechtern und in allen Altersgruppen auf. Häufig leiden die Patienten an einer B-Symptomatik. Bei einigen Patienten tritt zudem ein Hämophagozytosesyndrom auf, welches insbesondere bei der subkutanen Form der Erkrankung gehäuft ist.

Histologisch manifestiert sich das KGD-TZL entweder mit epidermotropen, dermalen diffusen oder nodulären bzw. subkutanen Infiltraten. Bei der subkutanen Form finden sich überwiegend lobuläre Infiltrate aus kleinen bis mittelgroßen Tumorzellen. Ein angioinvasives Wachstumsmuster ist häufig zu beobachten. Im Gegensatz zum subkutanen pannikulitisartigen T-Zell-Lymphom (SPTZL) finden sich bei der vorwiegend subkutanen Form des KGD-TZL nicht selten gleichzeitig auch dermale und teils sogar epidermotrope Infiltratkomponenten. Immunphänotypisch ist das KGD-TZL durch die Expression von TCR-gamma-delta charakterisiert, welche am formalinfixierten, paraffineingebetteten Gewebe durch die Expression von TCR-gamma und am Frischgewebe durch die Expression von TCR-delta nachgewiesen werden kann. Zudem zeigen die Tumorzellen eine Expression von CD2, CD3 und meist eine Expression von CD56 mit fehlender Expression von CD4 und CD8. Eine Assoziation mit EBV besteht in der Regel nicht.

Die Immunphänotypisierung erlaubt die Abgrenzung der subkutanen Form des KGD-TZL vom SPTZL, welches per definitionem eine Expression von β F1 und meist einen CD8+-CD56-Phänotyp aufweist. Die Unterscheidung der beiden

Lymphomentitäten ist von prognostischer und therapeutischer Bedeutung, da das KGD-TZL einen äußerst aggressiven Verlauf mit einem mittleren Überleben von 15 Monaten zeigt, während das SPTZL einen indolenten Verlauf mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von über 80% aufweist [34]. Das KGD-TZL mit vorwiegend epidermotropen Infiltraten muss von der MF und ihrer uniläsionären Form, der pagetoiden Retikuloze, abgegrenzt werden, wobei das klinische Bild und der indolente Verlauf bei der MF diagnostisch wegweisend sind. Die Abgrenzung des KGD-TZL vom extranodalen NK-/T-Zell-Lymphom, nasal Typ, beruht auf dem immunhistochemischen Nachweis der Expression von zytoplasmatischem CD3 und einer Assoziation mit EBV in der In-situ-Hybridisierung beim extranodalen NK-/T-Zell-Lymphom. Kürzlich wurden indolente epidermotrope und subkutane Formen des KGD-TZL beschrieben,

wobei die Abgrenzung von einer MF mit Expression von TCR-gamma große Schwierigkeiten bereitet [8, 20].

Kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert

Der Begriff kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (PTL, NOS) dient zur Bezeichnung jener KL-Fälle, welche keiner der zuvor genannten und klar definierten Entitäten kutaner T-Zell-Lymphome zugeordnet werden können. Es handelt sich somit um eine Ausschlussdiagnose. Das PTL, NOS ist eine sehr seltene Lymphomgruppe, welche sich meist mit rasch wachsenden, solitären oder disseminiertem Knoten ohne vorausgegangene Patches und Plaques manifestiert. Das Vorliegen multipler und disseminierter Läsionen deutet auf eine schlechte Prognose hin. Histo-

logisch finden sich dichte noduläre bzw. diffus imponierende Infiltrate meist mittelgroßer bis großer atypischer Lymphozyten mit ausgeprägter Kernpleomorphie, Mitosen und in einigen Fällen einem angiozentrischen und -destruktiven Wachstumsmuster[2]. Eine Ulzeration ist häufig zu beobachten. Immunhistochemisch zeigt das PTL, NOS einen variablen Phänotyp (CD4+ CD8–; CD4– CD8+; CD4– CD8–) und häufig eine Expression zytotoxischer Marker. Es findet sich eine hohe Proliferationsrate (80–90%). Ein Verlust von T-Zell-Antigenen (CD2, CD5, CD7) kann vorkommen. Eine klinisch-pathologische Korrelation erlaubt die Abgrenzung gegenüber der MF. Im Gegensatz zum PTL, NOS exprimieren beim kutanen AGZL mehr als 75% der Tumorzellen CD30. Während das PTL, NOS eine Expression von β F1 aufweist, werden Fälle mit einer Expression von TCR-gamma dem KGD-TZL zugeordnet.

Hier steht eine Anzeige.

Im Gegensatz zum extranodalen NK-/T-Zell-Lymphom vom nasalen Typ zeigt das PTL, NOS, keine Assoziation mit EBV.

CD8-positives granulomatöses kutanes T-Zell-Lymphom

Gammon et al. [9] haben kürzlich ein CD8-positives granulomatöses kutanes T-Zell-Lymphom bei Patienten mit primärer oder medikamentös bedingter Immundefizienz beschrieben. Diese Patienten zeigen papulonoduläre Hautveränderungen ohne begleitende Patches oder Plaques. Histologisch finden sich dichte granulomatöse Infiltrate mit Beimengung atypischer CD8-positiver T-Zellen (■ Abb. 5). Die Abgrenzung von der CD8-positiven Variante der granulomatösen MF beruht auf dem Einbezug des klinischen Bildes und der Anamnese bzgl. einer Immundefizienz.

Kutane B-Zell-Lymphome

Die primär kutanen B-Zell-Lymphome (KBZL) sind die zweithäufigste Gruppe kutaner Lymphome und machen ca. 25–30% aller KL aus. Im Vordergrund stehen hierbei die beiden niedrigmalignen Formen mit exzellenter Prognose, das *primär kutane Keimzentrumslymphom* (KZL) und das *primär kutane Marginalzonenlymphom* (MZL [16]). Im Gegensatz hierzu zeigt das *primär kutane diffuse großzellige B-Zell-Lymphom* (DGBZL), welches das DGBZL vom Beintyp und die unter dem Begriff des „DGBZL, andere“ zusammengefassten Fälle beinhaltet, einen aggressiven Verlauf. Das DGBZL vom Beintyp tritt v. a. in der 7. und 8. Lebensdekade bei Frauen auf und manifestiert sich typischerweise mit solitären oder multiplen rasch wachsenden Knoten an den Beinen, die zu Ulzerationen neigen. Histologisch zeigt das DGBZL vom Beintyp dichte kohäsive Infiltrate überwiegend zentro- und immunoblastär differenzierter Tumorzellen, wobei kürzlich auch ungewöhnliche epidermotrope und angiozentrische Formen beschrieben wurden [28]. Die Tumorzellen zeigen eine ausgeprägte Expression von Bcl-2, MUM-1, IgM und FoxP1 und meist nur eine schwache oder fehlende Expression für Bcl-6 und CD10. Die Prognose ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 20–60% schlecht.

Die *EBV-assoziierten B-Zell-Lymphom-Proliferationen*, welche primär oder sekundär das Hautorgan betreffen, sind seltene Erkrankungen mit sehr unterschiedlicher Prognose.

Das *EBV-positive diffuse großzellige B-Zell-Lymphom des älteren Menschen* tritt nach dem 50. Lebensjahr auf (mittleres Alter bei Diagnose 71 Jahre) und betrifft Patienten, die keine HIV-assoziierte oder medikamentöse Immundefizienz aufweisen [11]. Die Erkrankung manifestiert sich bei 70% der Patienten an extranodalen Lokalisationen, v. a. an Haut, Tonsillen und Magen. Es finden sich diffuse Infiltrate immunoblastärer oder plasmoblastisch differenzierter Zellen, zudem Kerntrümmermakrophagen und geographische Nekrosen. Neben B-Zell-Markern exprimieren die Tumorzellen MUM1/IRF4 und können eine Expression von CD30 zeigen. Es findet sich eine hohe Proliferationsrate. Die Assoziation mit EBV lässt sich in der In-situ-Hybridisierung nachweisen. Obgleich keine der oben genannten Immundefizienzen vorliegt, dürfte die mit dem Alter einhergehende Abnahme der Funktion des Immunsystems die Entwicklung dieses Lymphoms begünstigen. Die Erkrankung zeigt einen aggressiven Verlauf mit einer mittleren Überlebenszeit von 2 Jahren. Im Gegensatz zum EBV-positiven DGBZL des älteren Menschen tritt das plasmoblastische Lymphom (PBL) im Rahmen einer Immundefizienz bei HIV-Infektion oder nach Organtransplantation auf. Die Mundhöhle stellt einen Prädispositionsort dar, wobei auch Fälle von primär kutanem PBL beschrieben wurden. Diese äußern sich klinisch mit solitären oder multiplen erythematösen oder lividen Knoten und Papeln, bevorzugt im Bereich des Stamms und der Extremitäten [5]. Histologisch finden sich diffuse bzw. noduläre Proliferate vorwiegend immunoblastärer und plasmazytär differenzierter Zellen mit zahlreichen Mitosen. Die Tumorzellen exprimieren CD38 und CD138, zeigen jedoch keine Expression von CD20 und PAX5. Eine variable Expression von CD10, CD30 und CD56 kann beobachtet werden.

Kürzlich wurde von Dojcinov et al. [6] das *EBV-positive mukokutane Ulkus* beschrieben, wobei ein Drittel der betroffenen Patientin eine medikamentös asso-

ziierte Immunsuppression aufwies. Die Erkrankung ist durch rasch wachsende, scharf begrenzte Ulzerationen im Bereich des Oropharynx, der Haut und des Gastrointestinaltrakts charakterisiert. Es finden sich polymorphe Infiltrate mit atypischen großen blastären B-Zellen, welche an Hodgkin- oder Reed-Sternberg-Zellen erinnern. Zudem finden sich zahlreiche T-Zellen sowie eosinophile Granulozyten. Die großen B-Zellen exprimieren CD30 und zeigen eine Positivität für EBER in der In-situ-Hybridisierung. Bemerkenswerterweise kommt es bei der Hälfte der Patienten nach Sistieren der immunsuppressiven Medikamente zu einer spontanen Regression, welche die Rolle der Immundefizienz bei der Entstehung dieses ungewöhnlichen lymphoproliferativen Prozesses unterstreicht.

Blastäre Neoplasie plasmazytoider dendritischer Zellen (BPDZN)

Die BPDZN ist eine seltene und aggressive Erkrankung, welche sich in vielen Fällen initial an der Haut und der Mundschleimhaut mit sich rasch entwickelnden livid-bräunlichen Plaques oder Knoten manifestiert [35]. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten und zeigt in einigen Fällen eine Koinzidenz mit einem myelodysplastischen Syndrom [36]. Eine leukämische Aussaat wird bei 70% der Patienten beobachtet. Die Histologie ist durch diffuse dermale Infiltrate blastärer Zellen mit feindispersen Chromatin und intratumoralen Erythrozytenextravasaten charakterisiert, wobei letztere für den bräunlich-kontusiformen klinischen Aspekt der Läsionen verantwortlich sind. Bei initialem Befall können ausschließlich perivaskuläre Infiltrate im oberen und mittleren Korium vorliegen, bei denen die Tumorzellen einzeln oder in kleinen Gruppen den Lymphozyten beigemischt sind. Die Tumorzellen zeigen eine Expression von CD4, CD56 und CD123 sowie weiterer Marker plasmazytoider dendritischer Zellen wie CD2AP, BDCA-2, BCL11a, jedoch keine Expression von T- oder B-Zell-Markern. Inkomplette Phänotypen und eine Expression von CD3 sind beschrieben worden [37]. Im Gegensatz zur akuten myeloischen Leukämie exprimieren die

Tumorzellen TCL-1 bei der BPDZN. Die Erkrankung zeigt einen sehr aggressiven Verlauf mit einer mittleren Überlebenszeit von weniger als 2 Jahren. Ein biallelischer Verlust des Locus 9p21.3 geht mit einer kürzeren Überlebenszeit einher.

Fazit für die Praxis

Die klinisch-pathologische Korrelation und immunhistochemische Untersuchungen spielen eine entscheidende Rolle in der Diagnostik seltener Varianten und Entitäten kutaner Lymphome.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. W. Kempf

Kempf und Pfaltz, Histologische Diagnostik
Seminarstr. 1, 8042 Zürich
Schweiz
kempf@kempf-pfaltz.ch

Danksagung. Wir danken Frau Dr. med. Sonja Vollenweider-Roten, Fachärztin FMH Dermatologie und Schwerpunkt Dermatopathologie, für die Überlassung des Falls, auf den sich Abbildung 4a, b bezieht.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. W. Kempf und C. Mitteldorf geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Battistella M, Beylot-Barry M, Bachelez H et al (2012) Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma: a new subtype of cutaneous T-cell lymphoma reported in a series of 5 cases. *Arch Dermatol* 148:832–839
- Bekkenk MW, Vermeer MH, Jansen PM et al (2003) Peripheral T-cell lymphomas unspecified presenting in the skin: analysis of prognostic factors in a group of 82 patients. *Blood* 102:2213–2219
- Beltraminelli H, Leinweber B, Kerl H et al (2009) Primary cutaneous CD4+ small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma: a cutaneous nodular proliferation of pleomorphic T lymphocytes of undetermined significance? A study of 136 cases. *Am J Dermatopathol* 31:317–322
- Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH et al (2012) Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood* 119:1643–1649
- Beylot-Barry M, Vergier B, Masquelier B et al (1999) The spectrum of cutaneous lymphomas in HIV infection: a study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 23:1208–1216
- Dojcinov SD, Venkataraman G, Raffeld M et al (2010) EBV positive mucocutaneous ulcer – a study of 26 cases associated with various sources of immunosuppression. *Am J Surg Pathol* 34:405–417
- Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE et al (2009) CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 33:1860–1868
- Endly DC, Weenig RH, Peters MS et al (2013) Indolent course of cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 40:896–902
- Gammon B, Robson A, Deonizio J et al (2014) CD8 granulomatous cutaneous T-cell lymphoma: a potential association with immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol* 71(3):555–560
- Guitart J, Weisenburger DD, Subtil A et al (2012) Cutaneous gammadelta T-cell lymphomas: a spectrum of presentations with overlap with other cytotoxic lymphomas. *Am J Surg Pathol* 36:1656–1665
- Hoeller S, Tzankov A, Pileri SA et al (2010) Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients is rare in Western populations. *Hum Pathol* 41:352–357
- Karai LJ, Kadin ME, Hsi ED et al (2013) Chromosomal rearrangements of 6p25.3 define a new subtype of lymphomatoid papulosis. *Am J Surg Pathol* 37:1173–1181
- Kempf W (2014) Cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. *Surg Pathol Clin* 7:203–228
- Kempf W, Kazakov DV, Baumgartner HP et al (2013) Follicular lymphomatoid papulosis revisited: a study of 11 cases, with new histopathological findings. *J Am Acad Dermatol* 68:809–816
- Kempf W, Kazakov DV, Cozzio A et al (2012) Primary cutaneous CD8+ small to medium-sized lymphoproliferative disorder in extrafacial sites – clinicopathological features and concepts on their classification. *Am J Dermatopathol* (Epub ahead of print)
- Kempf W, Kazakov DV, Mitteldorf C (2014) Cutaneous lymphomas: an update. Part 2: B-cell lymphomas and related conditions. *Am J Dermatopathol* 36:197–208 (quiz 209–210)
- Kempf W, Kazakov DV, Palmedo G et al (2012) Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta with numerous CD30+ cells: a variant mimicking lymphomatoid papulosis and other cutaneous lymphomas. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular biological study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 36:1021–1029
- Kempf W, Kazakov DV, Paredes BE et al (2013) Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with angioinvasive features and cytotoxic phenotype: a rare lymphoma variant within the spectrum of CD30+ lymphoproliferative disorders. *Dermatology* 227:346–352
- Kempf W, Kazakov DV, Scharer L et al (2013) Angioinvasive lymphomatoid papulosis: a new variant simulating aggressive lymphomas. *Am J Surg Pathol* 37:1–13
- Kempf W, Kazakov DV, Scheidegger PE et al (2014) Two cases of primary cutaneous lymphoma with a gamma/delta + phenotype and an indolent course: further evidence of heterogeneity of cutaneous gamma/delta + T-cell lymphomas. *Am J Dermatopathol* 36:570–577
- Kempf W, Ostheeren-Michaelis S, Paulli M et al (2008) Granulomatous mycosis fungoides and granulomatous slack skin: a multicenter study of the Cutaneous Lymphoma Histopathology Task Force Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Arch Dermatol* 144:1609–1617
- Kempf W, Rozati S, Kerl K et al (2012) Cutaneous peripheral T-cell lymphomas, unspecified/NOS and rare subtypes: a heterogeneous group of challenging cutaneous lymphomas. *G Ital Dermatol Venereol* 147:553–562
- Kempf W, Sander CA (2010) Classification of cutaneous lymphomas – an update. *Histopathology* 56:57–70
- Massone C, El-Shabrawi-Caelen L, Kerl H et al (2008) The morphologic spectrum of primary cutaneous anaplastic large T-cell lymphoma: a histopathologic study on 66 biopsy specimens from 47 patients with report of rare variants. *J Cutan Pathol* 35:46–53
- Metcalf RA, Bashey S, Wysong A et al (2013) Intravascular ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with localized cutaneous involvement and an indolent clinical course: toward recognition of a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol* 37:617–623
- Oschlies I, Lisfeld J, Lamant L et al (2013) ALK-positive anaplastic large cell lymphoma limited to the skin: clinical, histopathological and molecular analysis of 6 pediatric cases. A report from the ALCL99 study. *Haematologica* 98:50–56
- Pfaltz K, Kerl K, Palmedo G et al (2011) Clonality in sarcoidosis, granuloma annulare, and granulomatous mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 33:659–662
- Plaza JA, Kacerovska D, Stockman DL et al (2011) The histomorphologic spectrum of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: a study of 79 cases. *Am J Dermatopathol* 33:649–655
- Riveiro-Falkenbach E, Fernandez-Figueras MT, Rodriguez-Peralto JL (2013) Benign atypical intravascular CD30(+) T-cell proliferation: a reactive condition mimicking intravascular lymphoma. *Am J Dermatopathol* 35:143–150
- Robson A, Assaf C, Bagot M et al (2014) Aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Histopathology*, in press
- Saggini A, Gulia A, Argenyi Z et al (2010) A variant of lymphomatoid papulosis simulating primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma. Description of 9 cases. *Am J Surg Pathol* 34:1168–1175
- Suchak R, O'Connor S, Mcnamara C et al (2010) Indolent CD8-positive lymphoid proliferation on the face: part of the spectrum of primary cutaneous small-/medium-sized pleomorphic T-cell lymphoma or a distinct entity? *J Cutan Pathol* 37:977–981
- Wada DA, Law ME, Hsi ED et al (2011) Specificity of IRF4 translocations for primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a multicenter study of 204 skin biopsies. *Mod Pathol* 24:596–605
- Willemze R, Jansen PM, Cerroni L et al (2008) Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 111:838–845
- Petrella T, Bagot M, Willemze R et al (2005) Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasms): a review. *Am J Clin Pathol* 123:662–675
- Kazakov DV, Mentzel T, Burg G et al (2003) Blastic natural killer-cell lymphoma of the skin associated with myelodysplastic syndrome or myelogenous leukaemia: a coincidence or more? *Br J Dermatol* 149:869–887
- Cota C, Vale E, Viana I et al (2010) Cutaneous manifestations of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm-morphologic and phenotypic variability in a series of 33 patients. *Am J Surg Pathol* 34:75–87