

Klinische und immunhistochemische Aspekte der Diagnostik von anaplastischen großzelligen CD30-positiven Lymphomen

Clinical and Immunohistochemical Aspects of Diagnosis of Anaplastic Large Cell CD30-positive Lymphomas

Autoren

I. A. Kuklin¹, N. V. Kungurov¹, M. M. Kokhan¹, M. K. Kuklina²

Institute

¹ Urales Wissenschaftliches Forschungsinstitut für Dermatovenerologie und Immunpathologie, Jekaterinburg, Russland

² Urale Föderale Boris-Jelzin-Universität, Jekaterinburg, Russland

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1326185>
 Akt Dermatol 2013; 39: 27–30
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Igor A. Kuklin

Urales Wissenschaftliches
 Forschungsinstitut für
 Dermatovenerologie
 und Immunpathologie
 Tscherbakov-Straße 8
 620076 Jekaterinburg
 Russland
 Kuklin71@mail.ru

Zusammenfassung

Nach einem kurzen Überblick über die Literatur werden klinische Fälle zur Diagnostik von anaplastischen großzelligen CD30-positiven Lymphomen beschrieben.

Einleitung

Das anaplastische großzellige CD30-positive Lymphom (ALCL) ist ein malignes T-Zell-Lymphom mit aggressivem Verlauf und schlechter Prognose, das durch das Vorhandensein von „diagnostischen“ Zellen mit exzentrisch angeordnetem hufeisenförmigen Kern und eosinophil gefärbter Zone im perinukleären Raum des Zytoplasmas gekennzeichnet ist. Die Grundlage für diese Charakterisierung war die Beschreibung des Moleküls CD30/Ki-1 des Zytokinrezeptors aus der Tumornekrosefaktor-Rezeptor-Superfamilie (TNF) im Jahre 1982 durch eine Gruppe von Forschern unter Leitung von H. Stein. Derzeit sind folgende histologische Varianten von ALCL beschrieben: klassische, lymphohistiozytische, kleinzellige, sarkomatoide, monomorphe und Hodgkin-artige Varianten [1–4].

In der immunhistochemischen Untersuchung exprimieren die Tumorzellen bei ALCL immer das CD30-Antigen auf ihrer Membran oder im Golgi-Komplex, sowie ein oder mehrere der T-Zell-Antigene CD2, CD3, CD5, CD7, CD45RO, Blutgruppen-Antigene H und Y, epitheliale Membran-Antigene (EMA), CD45RB, CD15, Proteine der zytotoxischen Granula (Granzym B, Perforin und TIA-1). Des Weiteren können ALCL in zwei Gruppen unterteilt werden: ALK (anaplastic lymphoma kinase)-positive und ALK-negative ALCL. Der Expression des ALK-Proteins liegt in der Regel eine chromosomale Translokation t(2; 5) zugrunde [2, 4, 5].

Für ALCL ist der frühe Beginn im Alter unter 30 Jahren und häufigeres Auftreten bei Männern kennzeichnend. Klinisch manifestiert sich die Er-

krankung überwiegend an den Lymphknoten, eine Metastasierung vorwiegend in Knochenmark, Knochen, Haut und Unterhaut, Milz, Leber und Magen-Darmtrakt tritt in ca. 60% auf. ALCL sprechen gut auf Anthrazyklin-basierte Chemo- und Strahlentherapie an [3, 4, 6]. Das Überleben ist bei Patienten mit ALK-positiven ALCL deutlich besser als bei ALK-negativen Patienten.

Das anaplastische großzellige CD30-positive Lymphom ist unbedingt vom primär kutanen CD30-positiven anaplastischen großzelligen Lymphom abzugrenzen, da dies bezüglich Therapie und Prognose der Erkrankung große Bedeutung hat. Das primäre CD30-positive anaplastische großzellige Lymphom der Haut tritt häufig bei Männern im Alter über 60 Jahren auf und ist durch oft solitäre oder gruppierte Knoten charakterisiert, die schnell wachsen und ulzerieren, in einem Teil der Fälle aber auch wieder spontan abheilen können. Die Prognose ist sehr gut mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von über 90%. Extrakutane Manifestationen sind sehr selten und betreffen meistens die regionären Lymphknoten. Morphologisch ähnelt das Bild dem des CD30-positiven anaplastischen großzelligen Lymphoms. In der Immunphänotypisierung exprimieren die Tumorzellen auch die T-Zell-Antigene CD2, CD3, CD5, CD7, CD45RO, CD30 und zytotoxische Proteine, sind aber negativ für EMA und das ALK-Protein, was das primäre CD30-positive anaplastische großzellige Lymphom der Haut vom CD30-positiven anaplastischen großzelligen Lymphom unterscheidet [1, 2, 5, 7].

Als Beispiele für klinische Manifestationen, histologische und immunhistochemische Charakteristika von primär kutanen und systemischen anaplastischen großzelligen CD30-positiven Lymphomen präsentieren wir zwei eigene Kasuistiken.

Kasuistiken

Patient M., geboren 1935, wurde in die Abteilung für chronische Dermatosen der Klinik des Uralen Wissenschaftlichen Forschungsinstituts für Dermatovenerologie und Immunpathologie in Jekaterinburg, Russland, mit multiplen Knötchen und Plaques auf der Haut des rechten Oberschenkels und Gesäßbereichs eingeliefert. Der Patient klagte über Juckreiz, Schwellung des rechten Beins und eine allgemeine Schwäche.

Erstmals waren vor 3 Jahren auf der Haut des rechten Oberschenkels blasse, hautfarbene, feste, schmerzlose Knötchen aufgetreten. In den letzten 2–3 Monaten bemerkte er eine drastische Verschlechterung der Erkrankung mit starker Zunahme der Läsionen, Ulzeration einzelner Herde und dem Auftreten von Juckreiz. Der allgemeine Zustand des Patienten ist befriedigend. Die inneren Organe zeigen keine pathologischen Veränderungen.

Aktuell ist der Hautbefund multifokal auf der Haut des rechten Oberschenkels, die Streckseite des rechten Kniegelenks und das Gesäß lokalisiert und charakterisiert durch Flecke, Knötchen, Plaques und Tumoren. Die Flecken und Knötchen imponieren mit einem Durchmesser von bis zu 1,5 cm, sind hellrot und scharf begrenzt. Die zeigen einen Durchmesser von 1 bis 3 cm mit einer glatten glänzenden Oberfläche. Auf der Haut des rechten Oberschenkels und der Streckseite des rechten Kniegelenks finden sich 4 dunkelrote scharf begrenzte Tumoren mit einem Durchmesser von 3 bis 12 cm. Die Tumoren sind teilweise ulzeriert, haben nekrotische Beläge und unangenehmen Fötor. Es ist eine mäßige Schwellung des rechten Unter- und Oberschenkels zu bemerken. Der Dermografismus ist rot, die regionalen Lymphknoten sind nicht vergrößert (Abb. 1).

Labordaten. Allgemeine Blutanalyse: Hb 130 g/l, Erythrozyten $3,9 \times 10^{12}/l$, Leukozyten $7,1 \times 10^9/l$, stabkernige Granulozyten 2%, segmentkernige Granulozyten 62%, Eosinophilen 1%, Lymphozyten 21%, Monozyten 14%, ESR 12 mm/h. Die allgemeine Urinuntersuchung, Biochemie des Blutes und Immunogramm sind ohne Befund. Serologische Untersuchungen auf *Treponema pallidum* sind negativ. Ebenso ergab die Röntgenuntersuchung des Thorax keine pathologischen Veränderungen.

Die Histologie einer Hautbiopsie zeigt in allen Teilen der Dermis ein ausgeprägtes polymorphes Infiltrat. Die meist großen lymphoiden Zellen zeigen ein gut zu sehendes Zytoplasma sowie Kerne verschiedener Form und Strukturen (Abb. 2). Dazwi-



Abb. 1 Patient M., klinische Manifestationen des primären CD30-positiven anaplastischen großzelligen Lymphoms der Haut: Plaques und tumorähnliche Herde, erosive und ulzerierte Defekte mit Nekrosen und eitriger Absonderung auf der Haut des Oberschenkels.

schen sind mittelgroße Zellen mit unregelmäßigen Kernen eingestreut, und in den Randbereichen des Infiltrats sind lymphoide Zellen kleinerer Größe nachweisbar. Es sind auch mehrkernige Zellen vorhanden (Abb. 3). Die Epidermis ist ulzeriert oder hyperplastisch.

Immunhistochemie des Hautbiopsats: Die Tumorzellen exprimieren LCA (CD45), CD3 und CD30 (Ki-1-Antigen). An der Peripherie gibt es kleine Lymphozyten, die positiv für CD20 sind, jedoch keine positive Reaktion für CD79a, ALK, EMA (E29) (Abb. 4).

Eine Lymphknotenbiopsie zeigt eine herdförmige Hämosiderose. Strukturelle und atypische Veränderungen zeigen sich nicht.

Aufgrund der klinischen und immunhistochemischen Daten wurde bei dem Patienten die Diagnose eines primär kutanen CD30-positiven anaplastisch-großzelligen Lymphoms gestellt.

In der Klinik wurde eine symptomatische Behandlung mit dem H1-Blocker Ebastin, topischen Antiseptika und lokalen Glukokortikosteroiden (Methylprednisolonaceponat) eingeleitet. Dann wurde der Patient in das onkologische Zentrum zur spezifischen Therapie überwiesen.

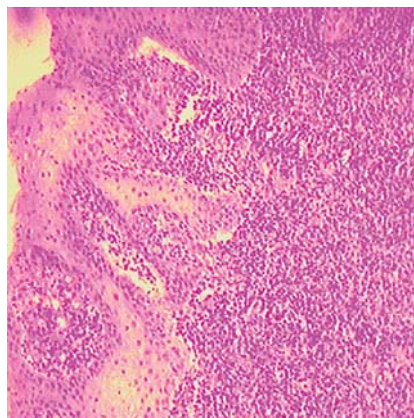


Abb. 2 Tumoröses Infiltrat in der Dermis des Patienten M. (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 60-fache Vergrößerung).

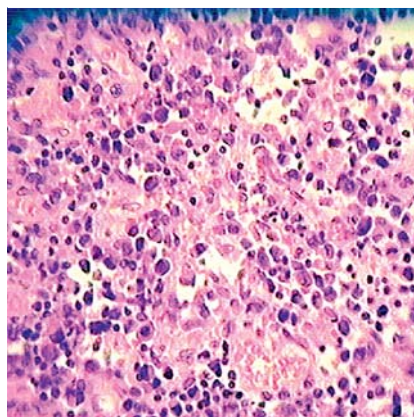


Abb. 3 Besonderheiten der Zellen des tumorösen Infiltrats der Dermis des Patienten M. (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, 240-fache Vergrößerung).

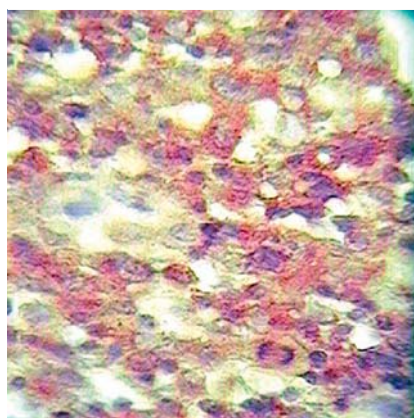


Abb. 4 Positive Expression CD30 auf Tumorzellen des Infiltrats der Dermis des Patienten M. (540-fache Vergrößerung).

Der zweite Patient P., geboren 1964, wandte sich mit Tumoren an der Haut des Rumpfes und der oberen Extremitäten, allgemeiner Schwäche, Müdigkeit und Gewichtsverlust von 15 kg innerhalb von 2 Jahren an die Klinik.

Vor 20 Jahren waren zum ersten Mal einzelne Herde auf der Haut des Rumpfes und der oberen Extremitäten aufgetreten, die von einem schwachen periodisch erscheinenden Juckreiz begleitet wurden. Später kam es zur Regression schon vorhandener und dem Auftreten neuer Knoten an der Haut, und in den letzten 2 Jahren traten zunehmend Plaques und Tumoren sowie o. g. Allgemeinsymptome auf.

Bei Aufnahme ist der Patient in reduziertem Allgemeinzustand. Am Rumpf und den oberen Extremitäten sieht man asymmetrisch verteilte, oval und unregelmäßig geformte, rötlich-livide tumoröse Plaques. Diese haben eine weich-elastische Konsistenz, sind unscharf begrenzt und haben eine Ausdehnung von 5 bis 10 cm². Die Herde am Rumpf sind teilweise nässend ulzeriert. Außerdem sieht man am Rumpf und den oberen Extremitäten teils atrophische Narben mit unregelmäßiger Form. (● Abb. 5, ● Abb. 6)

Inspektorisch und palpatorisch fallen Lymphknotenpakete in den Achselhöhlen und in der Inguinalgegend auf. Diese haben eine fest-elastische Konsistenz, sind beweglich und nicht mit dem umliegenden Gewebe verbacken und weisen einen Durchmesser von 2 cm auf. In der Abdomensonografie zeigte sich eine Vergrößerung der Leber und der Milz. Allgemeine Blutanalyse: Erythrozyten $3,4 \times 10^{12}/l$, Hämoglobin 95 g/l, Leukozyten $8,2 \times 10^9/l$, Eosinophile 1%, stabkernige Granulozyten 4%, segmentkernige Granulozyten 82%, Lymphozyten 11%, Monozyten 2%, ESR 50 mm/h. Die Urinuntersuchung und Biochemie des Blutes sind ohne Befund. Serologische Untersuchungen auf *Treponema pallidum* sind negativ.

In der Hautbiopsie sieht man ein Tumorf infiltrat, das sich auf Epidermis und alle Teile der Dermis ausdehnt. Es besteht aus großen Zellen mit schwach eosinophilem Cytoplasma, mit gerundeten, ovalen oder hufeisenförmigen Kernen. Im Tumor ist außerdem eine reaktive Infiltration durch Lymphozyten, Histiozyten und wenigen neutrophilen Granulozyten nachweisbar. Die mitotische Aktivität ist hoch. Die Epidermis in der Zone des Tumors ist ulzeriert. In der Immunphänotypisierung exprimieren die Zellen CD45/LCA, EMA (E29), CD30, ALK (5A4); keine Expression von CD3, CD7, CD20, Cytokeratin (MNF116), S100-Protein und Melanosomen (HMB45) (● Abb. 7).

Aufgrund der klinischen und immunhistochemischen Daten wurde die Diagnose anaplastisches großzelliges CD30-positives Lymphom (ALK+) gestellt und der Patient in das onkologische Zentrum zur spezifischen Therapie eingeliefert.

Die vorgestellten klinischen Fälle eines primär kutanen CD30-positiven anaplastischen großzelligen Lymphoms und eines systemischen anaplastischen großzelligen CD30-positiven Lymphoms (ALK+) zeigen, dass es aufgrund der unterschiedlichen Prognose der Erkrankungen und der entsprechend differenten Therapieansätze wichtig ist, eine exakte Diagnose zu stellen und mit verschiedenen Fachrichtungen zusammenzuarbeiten.

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.



Abb. 5 Patient P., klinische Manifestationen des anaplastischen großzelligen CD30-positiven Lymphoms (ALK+).



Abb. 6 Patient P., auf der Haut der rechten Seitenfläche des Rumpfes sind auf dem Grund der Tumorherde rote Geschwüre mit serös-eitriger Absonderung.

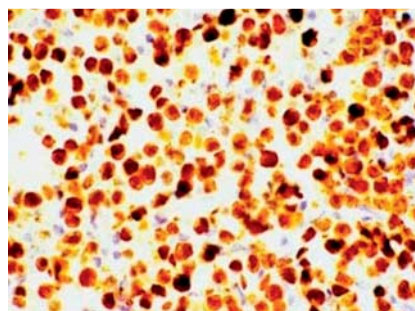


Abb. 7 Expression von ALK durch die tumorösen Zellen des Infiltrats der Dermis beim Patienten P. (400-fache Vergrößerung).

Abstract

Clinical and Immunohistochemical Aspects of Diagnosis of Anaplastic Large Cell CD30-positive Lymphomas

After a brief review of the literature, cases with their clinical diagnostics in anaplastic large cell CD30+ lymphomas are described.

Literatur

- 1 *Lezvinckaya EM, Vavilov AM.* Lymphoproliferative Tumoren der Haut: Leitfaden für Ärzte. Moskau: praktische Medizin; 2010: 336
- 2 *Krivolapov JA, Leenman EE.* Morphologische Diagnostik des Lymphoms. St. Petersburg: IPK Kosta; 2006: 208
- 3 *Shi XL, Tang XW, Wu DP.* Research progresses in the pathogenesis of anaplastic large cell lymphoma. Chinese Journal of Cancer 2011; 30: 392–399
- 4 *Pileri SA, Agostinelli C, Bacci F et al.* Pathobiology of ALK-negative anaplastic large cell Lymphoma. Pediatric reports 2011; 3: 8–10
- 5 *Boulland ML, Wechsler J, Bagot M et al.* Primary CD30 positive cutaneous T-cell lymphomas and lymphomatoid papulosis frequently express cytotoxic proteins. Histopathology 2000; 36: 136–144
- 6 *Savage KJ, Harris NL, Vose JM et al.* ALK anaplastic Large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood 2008; 111: 496–504
- 7 *Kadin ME, Carpenter C.* Systemic and primary cutaneous anaplastic large cell lymphomas. Semin Hematol 2003; 40: 244–256