

» Insektenstichähnliche Hautveränderungen als Initialmanifestation maligner hämatologischer Erkrankungen

Kasuistik und Literaturübersicht

Zusammenfassung. Ein 80-jähriger Patient entwickelte am frontalen Kapillitium einen livid-rötlichen Knoten, der wegen des Verdachts eines Zeckenlymphozytoms erfolglos mit Tetracyklinen behandelt wurde. Eine Biopsie des Knotens ließ ein myeloisches Infiltrat vermuten und führte in Verbindung mit der Knochenmarkshistologie und -zytologie zunächst zur Diagnose einer chronisch-myelomonocyten Leukämie (CMMoL). Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient jedoch das Bild einer akuten Leukose mit über 90% Blasten im peripheren Blut und Knochenmark. Die zytochemische und immunphänotypische Diagnostik ergab den Befund einer prä-T-ALL (akute lymphatische Leukämie).

Insect-Bite Like Reactions as Initial Manifestation of Malignant Hematological Diseases: Case Report and Literature Review. An 80-year old patient presented with a livid-red frontal nodule that was treated unsuccessfully with tetracyclines under the diagnosis of a borrelia lymphocytoma. Initially, histopathology of the nodule revealed a myeloic infiltration and, based on bone marrow smears and biopsy, a chronic-myelomonocytic leukemia (CMMoL) was diagnosed. In the course of the disease the patient developed an acute leukosis with more than 90% blasts in the peripheral blood and bone marrow. Cytochemical and immunophenotypical diagnosis showed a pre-T-ALL (acute lymphoblastic leukemia with T-cell-phenotype).

Einleitung

Aus pluripotenten Stammzellen im Knochenmark entwickeln sich über viele Zwischenstufen reife leukozytäre Zellen. Im Falle einer malignen Transformation und klonalen Expansion einer sich differenzierenden Zelle des hämatopoetischen Systems gelangt eine große Zahl atypischer Leukozyten eines einzigen Differenzierungsstadiums in das periphere Blut. Die malignen Zellen können das gesamte blutbildende System infiltrieren, ebenso extramedulläre Organe und die Haut [1]. Je nach Differenzierungsgrad der Zelle entsteht klinisch das Bild einer akuten oder chronischen Leukämie.

Bettina Dorfner¹, B. Weiss², T. Nüsse³, M. Bohrer³, V. Voigtländer¹

¹Hautklinik am Klinikum der Stadt Ludwigshafen (Direktor: Prof. Dr. med. V. Voigtländer)

²Medizinische Klinik A am Klinikum der Stadt Ludwigshafen (Direktor: Priv.-Doz. Dr. med. M. Uppenkamp)

³Institut für Pathologie am Klinikum der Stadt Ludwigshafen (Direktor: Prof. Dr. med. M. Bohrer)

Insektenstichähnliche Hautveränderungen stellen eine seltene Hautmanifestation bei Patienten mit malignen hämatopoetischen Erkrankungen dar, ebenso überschießende Reaktionen auf tatsächlich erfolgte Insektenstiche. Vornehmlich wurden solche Veränderungen bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) beschrieben [2–5]. Die Bezeichnung „verstärkte Reaktion auf Insektenstiche“ („exaggerated reaction to insect bites“) wurde von Weed et al. 1965 wegen der auffälligen Morphe der Läsionen geprägt (Durchmesser über 20 mm, erythematöse, ödematöse und vesikulobullöse Anteile) [6]. Obwohl sich die meisten Patienten nicht an einen Stich erinnern konnten, wurden diese Effloreszenzen als verstärkte Reaktion auf Insektenstiche gedeutet. Die Genese ist unklar; am ehesten werden immunologisch bedingte Störungen im Rahmen der lymphoproliferativen Erkrankung angenommen [3, 6].

Anhand der folgenden Kasuistik sollen Klinik, Diagnostik und andere mögliche Ursachen dieser ungewöhnlichen Läsionen im Rahmen hämatologischer Erkrankungen dargestellt werden. Dabei wird erstmals über solche Veränderungen bei einer prä-T-ALL berichtet.

Fallbeschreibung

Ein 80-jähriger Patient bemerkte am Kapillitium frontal eine rasch entstandene, schmerzlose Hautläsion, die er als Insektenstichreaktion deutete und der er zunächst keine weitere Bedeutung zumaß. Nachdem jedoch nach 14 Tagen keine Rückbildung erfolgt war, stellte er sich beim Dermatologen vor, der die Verdachtsdiagnose einer Borreliose stellte und Doxycyclin verordnete.

Die Effloreszenz heilte unter dieser Therapie nicht ab, wurde größer und rötlich-livide. Die Erstbefundung einer Probebiopsie in einem auswärtigen dermatohistologischen Labor erbrachte die Verdachtsdiagnose auf ein Pseudolymphom. Es folgte eine weitere referenzpathologische Beurteilung. In der Biopsie zeigte sich eine Epidermis ohne ausgeprägte Entzündung, im Korium entzündliche und perivaskulär sowie periadnexiell rundzellige Infiltrate mit atypischen lymphoiden Zellen, teilweise auf das subkutane Fettgewebe übergreifend. Nach weiterer molekularpathologischer Analyse mittels PCR und ergänzenden immunhistochemischen Färbungen ließ sich eine kutane Infiltration durch eine maligne hämatopoetische Neoplasie darstellen, wobei zunächst an eine myeloische Neoplasie gedacht wurde.

Bei der körperlichen Untersuchung vier Monate später war ein 4 × 5 cm großer rötlich-livider Knoten frontal (Abb. 1) und eine 2 cm große livide Makula temporal rechts zu dokumentieren. Ansonsten war die Untersuchung bis auf einen links inguinal palpablen bohnen großen Lymphknoten unauffällig.

Laborbefunde und apparative Untersuchungen

Blutbild und Differenzialblutbild: Ery 4,29/pl (NW: 4,6–6,2/pl), Hb 14,4 g/dl (NW: 14,0–18,0 g/dl), Hk 44,9% (NW: 40,0–54,0%), MCV 105,0 fl (NW: 82,0–95,0 fl), MCH 33,6pg (NW: 28,0–32,0 pg), MCHC 32,0 g/dl (NW: 32,0–36,0 g/dl), Leuko 9,3/nl (NW: 4,0–10,5/nl), Thrombo 462/nl (NW: 150–400/nl), Lympho 26,0% (NW: 25,0–40,0%), Neutro 66,2% (NW: 41,2–70,1%), Eos 0,6% (NW: 2,0–4,0%), Baso 1,1% (NW: 0,0–2,0%), Mono 4,0% (NW: 2,0–8,0%). BSG 1 mm/h.

Ferritin 607 ng/ml (NW: bis 435 ng/ml), Index der alkalischen Leukozytenphosphatase < 10 (NW: 20–100), b-2-Mikroglobulin 2,4 mg/dl (NW: 0,0–2,0 mg/dl).

Normal bzw. negativ waren plasmatische Gerinnung, Serum-Elektrolyte, harnpflichtige Substanzen, Gesamteiweiß, Serum-elektrophorese und Immunfixation, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, GOT, GPT, LDH, Vitamin B₁₂ und Folsäure sowie die im Rahmen des Staging durchgeführte Röntgen-Thorax-Untersuchung.

Bei der Oberbauchsonographie zeigte sich eine Splenomegalie (12,4 × 4,7 cm). Lymphknoten sonographisch fanden sich lediglich mehrere kleine echoreiche Lymphknoten links zervikal und ein echoreicher Lymphknoten links inguinal.

Knochenmarkdiagnostik

Ein Beckenkammaspirat erbrachte den Verdacht auf ein myeloproliferatives Syndrom, am ehesten im Sinne einer chronisch myeloischen Leukämie (CML), wobei zu diesem Zeitpunkt noch kein molekularbiologischer und zytologischer Befund vorlag.

Eine durchgeführte Durchflusszytometrie des Knochenmarkaspirates zeigte lediglich myeloische Vorstufen mit Expression von CD 13, CD 33, CD 15 ohne Nachweis eines aberranten Phänotyps, so dass sich kein Hinweis auf ein leukämisches Knochenmarkinfiltrat ergab.

Die Beckenkammstanze (Abb. 2) zeigte ein stark hyperzelluläres Knochenmark bei trilineärer Hyperplasie der hämatopoetischen Stammreihen mit Dominanz der Granulopoese. Diese Veränderungen in Verbindung mit einer Dystopie der Erythropoese und einer Dymegakaryopoese führten zur Verdachtsdiagnose einer myelogenen Neoplasie, am ehesten vom Typ eines myelodysplastischen Syndroms (MDS). Differenzialdiagnostisch konnte eine leukämoide Markhyperplasie nicht eindeutig ausgeschlossen werden. Referenzpathologisch wurde die Diagnose einer initialen chronisch-myelomonozytären Leukämie (CMMoL) gestellt. Das initiale Beckenkammtrepanat zeigte immunhistologisch keine auffälligen Zellinfiltrate bei Färbungen mit den T-Zell-spezifischen Antikörpern UCHL 1 und CD 3. Auf weitere immunhistochemische Färbungen wurde aufgrund des damaligen histomorphologischen Befundes verzichtet.



Abb. 1 Akute lymphatische Leukämie (prä-T-ALL): derber, livid-rötlicher Knoten frontal (80-jähriger Patient).

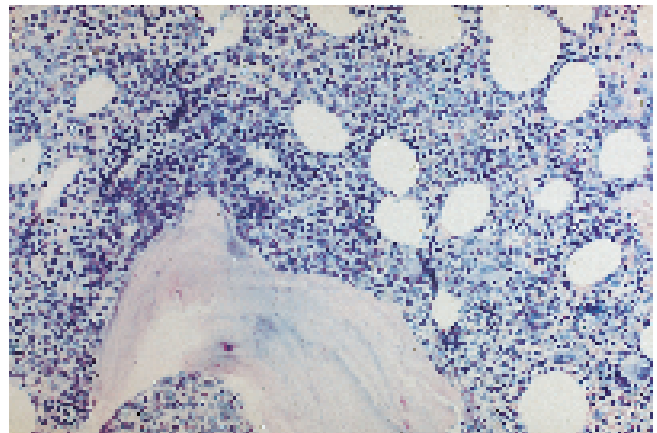


Abb. 2 Knochenstanzyylinder des Beckenkamms mit hyperplastischer, dysplastisch imponierender Hämatopoese, unten typischer Knochentrabekel (Giemsa 200×).

Zytogenetik

Im weiteren Verlauf konnte mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) keine Translokation des c-abl-Protoonkogens von Chromosom 9 zu 22 in die Region des bcr-Gens (bcr-abl-Transskript) nachgewiesen werden, ebenso war das Karyogramm unauffällig, so dass eine chronisch myeloische Leukämie (CML) weitestgehend ausgeschlossen werden konnte.

Verlauf

Unter der Verdachtsdiagnose eines myelodysplastischen Syndroms vom Typ einer CMMoL wurde bei dem Patienten mit einer lokalen Bestrahlungstherapie der Läsion am Kapillitium begonnen.

Inzwischen bestand nach einer Latenzzeit von weiteren vier Wochen eine morphologisch gleichartige, makulöse insektenstichähnliche Effloreszenz am rechten Oberarm (Abb. 3). Wegen papulöser Umwandlung der Läsionen temporal rechts und am Oberarm wurden diese probebiopsiert (Abb. 4).



Abb. 3 Erythematöser makulopapulöser insektenstich-ähnlicher Herd am rechten Oberarm.

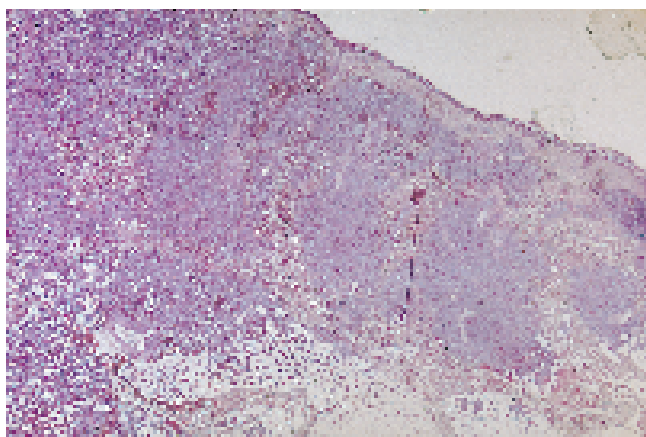


Abb. 4 Infiltration der Haut und Subkutis durch die prä-T-ALL (HE 20×).

Histologisch zeigten sich nodulär konfluierende dermal-subkutane Infiltrate einer malignen kleinzelligen zeldichten Neoplasie mit Expression von allgemeinem Leukozytenantigen (LCA) und hohem Proliferationsindex (Ki-67-Index) sowie eine Epidermotropie. Die Zellen der Infiltrate reagierten nicht mit CD 3, CD 5, CD 45RO (T-Lymphozyten), CD 20 und CD 79a (B-Lymphozyten). Auch ließen die zum Teil monoblastär imponierenden Tumorzellen eine myeloische Markexpression vermissen, so dass insgesamt keine Linienspezifität nachweisbar war.

Zu diesem Zeitpunkt ging man von leukämischen Hautinfiltraten im Rahmen der CMMoL aus. Allerdings fehlte weiterhin die für eine CMMoL erforderliche periphere Monozytose. Wegen Progredienz der Hautveränderungen mit Ausbreitung auf das gesamte Integument wurde eine zusätzliche palliative Chemotherapie mit Hydroxyurea und Cytarabin eingeleitet. Sechs Monate später kam es unter dem Bild einer Verdrängungsmyelopathie bei einer Thrombozytenzahl von < 25 000/nl zu Einblutungen in die linke Tonsille und zu einer substitutionspflichtigen Anämie (Hb 7,0 g/dl).

Die erneute Untersuchung des Knochenmarkspirates erbrachte den Befund einer akuten Blastenleukämie mit subtotale Verdrängung der normalen Hämatopoese. Zytomorphologisch lagen große monozytoid imponierende Blasten vor mit basophilem Zytoplasma und z. T. deutlicher Vakuolenbildung,

so dass zunächst der Eindruck entstand, es liege eine Transformation der CMMoL in eine sekundäre akute myeloische Leukämie mit myelomonozytärer Differenzierung vor.

In der Zytochemie waren die Blasten jedoch negativ für die Reaktionen auf Peroxidase und Esterase, hingegen stark positiv für PAS (Perjod-Schiff-Säure). Demzufolge konnte es sich nicht um eine myeloische Leukose handeln, sondern um eine lymphatische.

Die anschließende Immunphänotypisierung erbrachte die Klärung: Phänotypisch lag eine prä-T-ALL mit starker aberranter Expression von CD 56 (NK-Zellmarker) und schwacher aberranter Expression des myeloischen Differenzierungsantigens CD 15 vor (bei unreifen akuten lymphatischen Leukämien nicht selten zu finden).

Der abschließende Phänotyp war somit HLA DR+, intrazytoplasmatisch CD 3+, CD 2+, CD 4+, CD 10+, low CD 15+ (40%), stark CD 56+, CD 45+, FLT 3+ (Stammzellmarker), CD 43+.

Die in Kenntnis des durchflusszytometrischen Befundes erhobene Knochenmarkshistologie konnte die abschließende Diagnose einer T-Vorläufer-ALL bestätigen.

Aufgrund des hohen Alters des Patienten wurde ein rein palliatives Therapiekonzept gewählt, da normale altersadaptierte Induktionsprotokolle akuter Leukämien eine hohe Toxizität aufweisen und sehr nebenwirkungsreich sind. Es wurde mit einer palliativen Vorphase mit 2 mg Vincristin in wöchentlichen Abständen und 100 mg Prednisolon pro Tag begonnen. Unter engmaschiger Kontrolle der Blutbildparameter bei langsamer Reduktion der Steroiddosis bildeten sich die Hautveränderungen zurück unter gleichzeitiger Blastenclearance in der Knochenmarkszytologie, was einen ungewöhnlich günstigen Verlauf darstellt.

Diskussion

Das myelodysplastische Syndrom (MDS) ist definiert als heterogene Gruppe klonaler Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen mit ineffektiver Hämatopoese und peripherer Zytopenie (Mono-, Bi-, oder Panzytopenie). Das Knochenmark erweist sich oft als zellreich mit deutlichen Zeichen der hämatopoetischen Reifungsstörung aller drei Zellreihen in Form von Dyserythropoese, Dysgranulozytopoese und Dysmegakaryopoese. Hautmanifestationen sind selten [7], bei der chronisch-myelomonozytären Leukämie (CMMoL), einer Unterform von myelodysplastischen Syndromen mit z. T. deutlichen morphologischen Zügen einer myeloproliferativen Erkrankung [8] werden gelegentlich spezifische Hautinfiltrationen durch myelomonozytäre Zellen beobachtet [7,9,10].

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine maligne Erkrankung unreifer lymphatischer Vorläuferzellen des Knochenmarks [7]. Die unkontrollierte Expansion der lymphatischen Blasten führt zu einer Verdrängung der normalen Blutbildung mit nachfolgender hämatopoetischer Insuffizienz sowie zur Ausschwemmung lymphatischer Blasten in das periphere Blut und zur disseminierten Infiltration anderer Organe. Einzelne, transformierte lymphatische Vorläuferzellen bilden den Ausgangspunkt für die Entstehung der ALL. Die Typisierung der Leukämie in Untergruppen erfolgt nach immunologi-

schen Kriterien. Das Spektrum reicht von frühen, unreifen Stadien wie pro-B- oder prä-T-ALL zu reiferen Formen wie die B-ALL oder die reife T-ALL [7]. Das Differenzialblutbild zeigt sehr häufig Blasten im peripheren Blut sowie eine Anämie oder aber eine Thrombozytopenie. Ein normales Differenzialblutbild schließt eine ALL jedoch nicht aus.

Leucaemia cutis umfasst durch leukämische Zellen hervorgerufene spezifische Hautveränderungen, bei denen die zugrunde liegende Leukämie typischen Zellen histologisch nachzuweisen sind. Klinisch reicht das Bild von Maculae, Papeln und Knoten, infiltrierenden Plaques bis zu Ulzera, Ekchymosen und Purpura, es ist jedoch nicht streng spezifisch für einen bestimmten Leukämietyp [1,11]. Solche Hautveränderungen können bei etwa 7% der Patienten mit chronisch-lymphatischer (CLL) oder akuter myeloischer Leukämie (AML) der leukämischen Manifestation im peripheren Blutbild vorausgehen [1,12–15]. Leukämische, spezifische Hautinfiltrate zeigen bei akuter Monozytenleukämie, myelomonozytärer und T-Zell-Leukämie die größte Inzidenz [16] und sind häufig mit leukämischen Infiltraten in anderen extramedullären Organen assoziiert [16–18].

Unspezifische Hautveränderungen kommen bei etwa 30% der Patienten mit Leukämie vor und sind meist Folge der gestörten Hämatopoese, können aber auch als Paraneoplasie in Erscheinung treten. Bekannt sind Pechen und Ekchymosen aufgrund der hämorrhagischen Diathese, Hautmykosen, unstillbarer Pruritus, urtikarielle, ichthyosiforme, ekzematöide oder makulopapulöse Hautveränderungen, bullöses Pemphigoid, Sweet-Syndrom oder Pyoderma gangraenosum [1,19]. Bei der AML findet man neben spezifischen auch eine besonders große Vielfalt an unspezifischen Hautveränderungen [20].

Spezifische und unspezifische Läsionen können histologisch-immunhistochemisch voneinander differenziert werden, da das Färbemuster der spezifischen Hautinfiltrate dem der transformierten Zellen des Knochenmarkes entspricht [21,22]. Die Schwierigkeit der Unterscheidung von spezifischen und unspezifischen Läsionen wird von Allen und Bluefarb [23,24] hervorgehoben und die Wichtigkeit der histologischen Abklärung verdeutlicht.

Bei Leukämien mit spezifischen Hautinfiltraten besteht ein beträchtliches Risiko, innerhalb weniger Monate das Vollbild einer akuten Leukämie zu entwickeln. Eine bioptisch gesicherte Leucaemia cutis hat mit etwa drei Monaten mittlerer Überlebenszeit nach Diagnosestellung eine schlechte Prognose [25,26].

Verstärkte Reaktionen auf Insektenstiche werden bei Patienten mit CLL unabhängig von Laborwerten, Krankheitsverlauf oder Therapie beschrieben [2,6,27]. Die Lokalisation an exponierten Arealen wie Gesicht und Extremitäten [2,6], die Morphe, die Rückbildung innerhalb von 2–14 Tagen, die Histologie mit dichten dermalen perivaskulären und interstitiellen Infiltraten von Eosinophilen und Lymphozyten, teilweise auch Histiozyten [2,6] und das Auftreten von Mai bis September sprechen für Reaktionen auf Insektenstiche, auch wenn der Stich meist nicht erinnerlich ist [2,6]. Ähnlichkeit wurde auch zu Läsionen nach Insektenstichen bei anderen immunsuppressiv wirkenden Erkrankungen wie HIV [28,29], kongenitaler Agammaglobulinämie [30] und large granular lymphocyte leukemia

[31,32] festgestellt und als Ursache eine Dysregulation des Immunsystems diskutiert.

Im Gegensatz dazu sprach der Verlauf, die Verteilung der Läsionen sowie die Effektivität der präventiven Maßnahmen bei anderen Patienten, gegen das Vorliegen von Insektenstichen. Barzilai et al. [27] untersuchten acht hämatologisch erkrankte Patienten mit insektenstichähnlichen Hautveränderungen ohne Erinnerung an einen Stich und fanden als weitere mögliche Ursachen bei einem Patienten eine begonnene Chemotherapie, bei einem anderen ein spezifisches Infiltrat im Rahmen einer Leucaemia cutis bei CLL. Deshalb wurde der Ausdruck „insektenstichähnliche Hautveränderung“ („insect bite-like reaction“) oder „eosinophiler Ausschlag hämatoproliferativer Krankheiten“ („eosinophilic eruption of hematoproliferative disease“) geprägt. Insektenstichähnliche Hautveränderungen wurden hier in die Liste der nicht-spezifischen Hautveränderungen bei Patienten mit malignen hämatopoetischen Neoplasien aufgenommen, da sie nicht nur bei CLL beobachtet wurden, sondern auch andere Ursachen infrage kamen.

Unter Berücksichtigung der genannten Punkte können insektenstichähnliche Hautveränderungen bei hämatologisch erkrankten Patienten wirklich durch Stiche, aber auch durch eine begonnene Therapie oder durch spezifische Infiltrate der zugrundeliegenden Erkrankung verursacht werden.

Im Fall einer verstärkten Stichreaktion mag bei normalem Immunstatus die aufgrund immunologischer Reize stattfindende größere Mobilität der malignen Lymphozyten eine Rolle spielen oder aber eine durch leukämische Alteration hervorgerufene stärkere Immunantwort bewirkt eine sekundäre Einwanderung der Zellen der neoplastischen Klone des Knochenmarks in die Haut [6,27].

Bei dem hier vorgestellten Patienten sprach die ausgebliebene Rückbildung der Läsion ebenso wie die winterliche Jahreszeit für eine andere Genese und nicht für einen Insektenstich.

Phänotypisch liegt bei dem Patienten eine akute T-lymphatische Leukämie vor, da neben den oben angeführten T-Zellmarkern (cyCD 3, CD 2, CD 4) das Stammzellantigen FLT 3 exprimiert wird, sich eine aberrante Expression eines myeloischen Antigens findet und CD 10 koexprimiert wird, wie es häufig bei unreifen akuten lymphatischen Leukämien mit T-Zell-Phänotyp zu finden ist.

Die aberrante Expression von CD 56 mag möglicherweise den ungewöhnlichen, klinischen Verlauf und den Hauttropismus erklären. In der Literatur werden ähnliche, zumeist aggressiv verlaufende Erkrankungen beschrieben, die, wenn sie zusätzlich positiv für CD 4 sind, als blastoide NK-Zell-Lymphome/Leukämien bezeichnet werden und als myeloische NK-Zell-precursor-Leukämie, wenn myeloische Antigene wie CD 13, CD 33 und das Stammzellantigen CD 34 zu finden sind [33]. Für beide gilt als charakteristischer Phänotyp: sCD 3–, CD 16–, CD 56+, CD 57–.

Nach unserer Kenntnis der Literatur wurde bisher kein Fall einer prä-T-ALL beschrieben, bei dem insektenstichähnliche Hautveränderungen im Sinn einer primär kutanen Manifestation der Grunderkrankung auftraten. Was die Frage der Spezifität betrifft, so ist diese noch nicht endgültig geklärt. In der

kürzlich von Barzilai et al. [27] publizierten Übersicht werden insektenstichähnliche Hauteffloreszenzen bei Leukämie zu den unspezifischen Hautveränderungen gerechnet. Bei unserem Patienten ist aufgrund der zweifelsfrei neoplastischen Hautinfiltration jedoch ein der Diagnosestellung vorausgehendes spezifisches Infiltrat anzunehmen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass insektenstichähnliche Hautveränderungen, die nicht von selbst oder unter Antibiose abheilen, ein Warnsymptom darstellen.

Maligne hämatologische Erkrankungen können bei Patienten mit noch unauffälligen Blutparametern und ohne subjektive Krankheitszeichen durch eine harmlose, an Insektenstiche erinnernde Morphe oder aber auch durch spezifische und unspezifische Infiltrate maskiert sein.

Die Diagnostik stützt sich auf eine sorgfältige Anamnese, eine Probebiopsie mit immunhistochemischer Färbung mittels spezifischer Marker, die histologische und zytologische Knochenmarkuntersuchung sowie die FACS-Analyse [34]. Diese Untersuchungen sollten unverzüglich erfolgen, damit zu einem möglichst frühen Zeitpunkt eine adäquate Therapie eingeleitet werden kann.

Literatur

- 1 Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatologie und Venerologie*. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1997
- 2 Davis MDP, Pernicaro C, Dahl PR, Randle HW, McEvoy MT, Leiferman KM. Exaggerated arthropod-bite lesions in patients with chronic lymphocytic leukemia: A clinical, histopathologic, and immunopathologic study of eight patients. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 27–35
- 3 Rosen LB, Frank BL, Rywlin AM. A characteristic vesiculobullous eruption in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 943–950
- 4 Kolbusz RV, Micetich K, Armin AR, Massa MC. Exaggerated response to insect bites. *Int J Dermatol* 1989; 28: 186–187
- 5 Pedersen J, Carganello J, van der Weyden MB. Exaggerated reaction to insect bites in patients with chronic lymphocytic leukemia. Clinical and histological findings. *Pathology* 1990; 22: 141–143
- 6 Weed RI. Exaggerated delayed hypersensitivity to mosquito bites in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1965; 26: 257–268
- 7 Hoelzer D, Seipelt G. *Leukämitherapie*. 1. Aufl. Bremen: Uni-Med, 1998
- 8 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Müller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835–3849
- 9 Longacre TA, Smoller BR. Leukemia cutis. Analysis of 50 biopsy-proven cases with an emphasis on occurrence in myelodysplastic syndromes. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 276–284
- 10 Avivi I, Rosenbaum H, Levy Y, Rowe J. Myelodysplastic syndrome and associated skin lesions: a review of the literature. *Leuk Res* 1999; 23: 323–330
- 11 Stawiski MA. Skin manifestations of leukemias and lymphomas. *Cutis* 1978; 21: 814–818
- 12 Klapman MH. Cutaneous diseases preceding diagnoses of lymphoreticular malignancies. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 583–586
- 13 Kumar L, Singh S, Gupta A, Agarwal S, Dua H, Karak A, Kochupillai V. Skin involvement in leukemia. *J Assoc Physicians India* 1989; 37: 217–218
- 14 Baer MR, Barcos M, Farrell H, Raza A, Preisler HD. Acute myelogenous leukemia with leukemia cutis. Eighteen cases seen between 1969 and 1986. *Cancer* 1989; 63: 2192–2200
- 15 Horlick HP, Silvers DN, Knobler EH, Cole JT. Acute myelomonocytic leukemia presenting as a benign-appearing cutaneous eruption. *Arch Dermatol* 1990; 126: 653–656
- 16 Ratnam KV, Khor CJ, Su WP. Leukemia cutis. *Dermatol Clin* 1994; 12: 419–431
- 17 Jensen IM, Jensen PD, Ellegard J, Bastrup-Madsen P, Hokland P. Extramedullary manifestations among adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Ugeskr Laeger* 1991; 153: 1125–1129
- 18 Huhn D, Rodt H, Thiel E, Grosse-Wilde H, Fink U, Thieml H, Jäger G, Steidle C, Thierfelder S. T-cell leukemias of adulthood. *Blut* 1976; 33: 141–160
- 19 Paydas S, Sahin B, Zorludemir S. Sweet's syndrome accompanying leukaemia: seven cases and review of the literature. *Leuk Res* 2000; 24: 83–86
- 20 Desch JK, Smoller BR. The spectrum of cutaneous disease in leukemias. *J Cutan Pathol* 1993; 20: 407–410
- 21 Ratnam KV, Su WP, Ziesmer SC, Li CY. Value of immunohistochemistry in the diagnosis of leukemia cutis: study of 54 cases using paraffin-section markers. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 193–200
- 22 Ricevuti G, Mazzone A, Rossini S, Rizzo SC, Ricevuti G, Bosatra M, Jucci A, Dell'Acqua R, Sacchi S. Skin involvement in hemopathies: specific cutaneous manifestations of acute nonlymphoid leukemias and non-Hodgkin lymphomas. *Dermatologica* 1985; 171: 250–254
- 23 Allen AC. Persistent „insect bites“ (dermal eosinophilic granulomas) simulating lymphoblastomas, histiocytoses, and squamous cell carcinomas. *Am J Pathol* 1948; 24: 367–387
- 24 Bluefarb SM. *Leukemia cutis*. 3. Aufl. Springfield: Charles C Thomas, 1960
- 25 Shaikh BS, Frantz E, Lookingbill DP. Histologically proven leukemia cutis carries a poor prognosis in acute nonlymphocytic leukemia. *Cutis* 1987; 39: 57–60
- 26 Long JC, Mihm MC. Multiple granulocytic tumors of the skin: report of six cases of myelogenous leukemia with initial manifestations in the skin. *Cancer* 1977; 39: 2004–2016
- 27 Barzilai A, Shapiro D, Goldberg I, Yacob-Hirsch Y, Diaz-Cascajo C, Meytes D, Schiby R, Amariglio N, Trau H. Insect bite-like reaction in patients with hematologic malignant neoplasms. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1503–1507
- 28 Sundharam JA. Pruritic skin eruption in the acquired immunodeficiency syndrome: arthropod bites? *Arch Dermatol* 1990; 126: 539
- 29 Hevia O, Jimenez-Acosta F, Ceballos PI, Gould EW, Penneys NS. Pruritic papular eruption of the acquired immunodeficiency syndrome: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 231–235
- 30 Shibasaki M, Sumazaki R, Takita H. Hypersensitive reactions to mosquito bites in congenital agammaglobulinemia. *Ann Allergy* 1986; 56: 81–84
- 31 Tokura Y, Tamura Y, Takigawa M, Koide M, Satoh T, Sakamoto T. Severe hypersensitivity to mosquito bites associated with natural killer cell lymphocytosis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 362–368
- 32 Tokura Y. Lymphocyte populations associated with exaggerated insect bite reaction (letter). *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 298
- 33 Suzuki R, Nakamura S. Malignancies of natural killer (NK) cell precursor: myeloid/NK cell precursor acute leukemia and blastic NK cell lymphoma/leukemia. *Leuk Res* 1999; 23: 615–624
- 34 Buechner SA, Li CY, Su WP. Leukemia cutis. A histopathologic study of 42 cases. *Am J Dermatopathol* 1985; 7: 109–119

Dr. med. Bettina Dorfner

Hautklinik Ludwigshafen
Bremserstraße 79
67063 Ludwigshafen