

Follikuläres Lymphom mit Übergang in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Follicular Lymphoma with Transition to a Diffuse Large B-Cell-Lymphoma

Autoren

C.-S. Vetter-Kauczok¹, E. Geissinger², E.-B. Bröcker¹, J.-C. Becker¹

Institute

¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg

² Pathologisches Institut der Universität Würzburg

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-995349
Online-Publikation:
21. 11. 2007
Akt Dermatol 2007; 33:
475–477 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. Claudia-S. Vetter-Kauczok
Klinik und Poliklinik für
Dermatologie, Venerologie
und Allergologie
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
kauczok_c@klinik.uni-
wuerzburg.de

Zusammenfassung

Die aktuelle WHO/EORTC-Klassifikation differenziert in der Gruppe der seltenen primär kutanen B-Zell-Lymphome (I) das Marginalzonen B-Zell-Lymphom (PCMZL), (II) das follikuläre Lymphom (PCFCL), und (III) das kutane großzellige B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ (PCLBCL-LT) und (IV) andere primär kutane großzellige B-Zell-Lymphome (PCLBCLO) [1]. Letztere sind diffuse großzellige B-Zell-Lymphome, die weder in die Gruppe der PCLBCL-LT noch der PCFCL passen. Während PCFCL und PCLBCL-LT klare Unterschiede in der Klinik, Histopathologie und Prognose zeigen, ist das PCLBCLO durch überlappende klinisch-pathologische Merkmale gekennzeichnet.

Einleitung

Neben dem Marginalzonen-B-Zell-Lymphom (PCMZL), dem follikulären Lymphom (PCFCL) und dem großzelligen B-Zell-Lymphom vom Bein-Typ (PCLBCL-LT) gibt es die Gruppe der sogenannten anderen primär kutanen großzelligen B-Zell-Lymphome (PCLBCLO) (WHO/EORTC) [1]. Bei den PCLBCLO handelt es sich um seltene Einzelfälle, die weder in die Gruppe der PCLBCL-LT noch in die der PCFCL passen. Diese Gruppeneinteilung spiegelt nicht nur das klinische Verhalten, sondern korreliert auch mit den vorhandenen zytogenetischen Aberrationen und unterschiedlichen Genexpressionen. Es ist bekannt, dass das PCLBCL-LT eine deutlich schlechtere Prognose hat als das PCFCL vom diffusen Typ. Für das großzellige Lymphom hängt die Prognose nicht allein von der Lokalisation ab, sondern auch von der Anzahl der Läsionen, einer Ulzeration, der Zellmorphologie sowie der Expression von Bcl-2 und MUM-1 [2–4]. Obwohl PCLBCL-LT und PCFCL ein unterschiedliches immunhistochemisches Expressionsmuster zeigen, scheinen beide

Ein 47-jähriger Mann bemerkte seit einigen Monaten eine rötliche Makula an der rechten Schulter, die er als Akneeffloreszenz ansah, da er in seiner Jugend unter starker Akne litt. Eine systemische Doxycyclintherapie bei Hinweis auf eine floride Borreliose erbrachte keine Besserung. Eine Hautbiopsie ergab die Diagnose eines follikulären Lymphoms mit Übergang in ein diffuses großzelliges B-Lymphom. Die Therapie mit einer modifizierten R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon) zeigte ein gutes Ansprechen.

weder von naiven noch von post-Keimzentrums B-Zellen auszugehen, was eine Transformation während der Keimzentrumsreaktion vermuten lässt [3].

Anamnese

Ein 47-jähriger Patient stellt sich mit einer seit 4 Monaten therapierefraktären Makula an der rechten Schulter vor. Er war auswärts bei Verdacht auf Borreliose (IgG Positiv, IgM negativ) mit Doxycyclin über 20 Tage behandelt worden; eine Besserung zeigte sich hierunter nicht. Juckreiz oder Schmerzen bestanden nicht. Eine Hautbiopsie erbrachte die Diagnose eines PCLBCLO. Extrakutane Manifestationen bestanden nicht.

Befund

Feinschuppige, unscharf begrenzte rote Plaque mit zentralem Knoten. Im kranialen Anteil in der Tiefe derb palpabel (◉ **Abb. 1 a**)

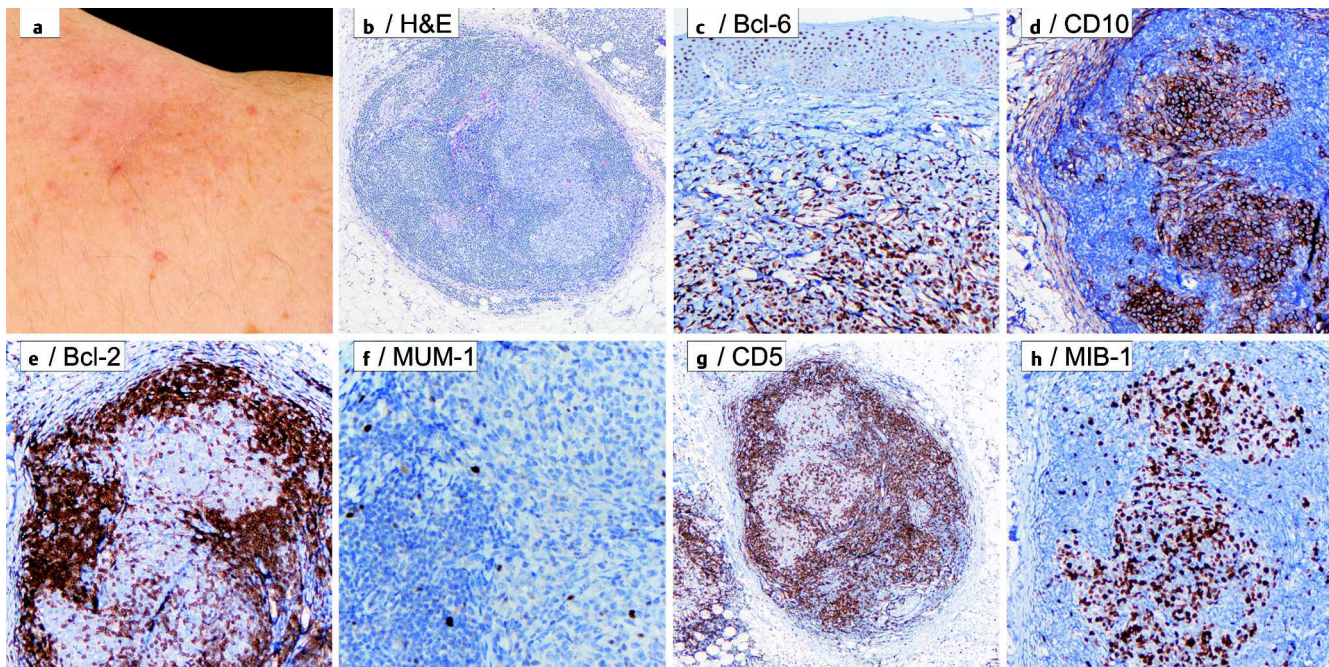


Abb. 1 a Foto der Makula an der rechten Schulter des Patienten (nach Biopsie). b HE 10 ×. c Bcl-6 20 ×. d CD10 20 ×. e Bcl-2 20 ×. f MUM-1 40 ×. g CD5 10 ×. h MIB-1 20 ×.

Diagnostik

Die histologische Aufarbeitung der entnommenen Spindelbiopsie zeigt in sämtlichen Schichten der Epidermis mit Aussparung der papillären Dermis ein wechselnd dichtes Infiltrat blastärer lymphoider Zellen mit zum Teil gebuchteten Kernen, unregelmäßig verteiltem Kernchromatin und exzentrischen Nukleolen. In der Tiefe, speziell dem subkutanen Fettgewebe, Ausbildung von Lymphfollikeln (● **Abb. 1 b**).

In den immunhistochemischen Untersuchungen zeigen die Zellen einen uniformen Phänotyp mit Positivität von CD20, Bcl-6 (● **Abb. 1 c**) und CD10 (● **Abb. 1 d**), bei Negativität von Bcl-2 (● **Abb. 1 e**) und MUM-1 (● **Abb. 1 f**), die Leichtketten Kappa und Lambda, CD23 und CD5. CD5 markiert in allen Schichten des Präparates zumeist in größeren Clustern zusammen liegende T-Lymphozyten (● **Abb. 1 g**). In der Färbung für CD23 erkennt man in den angedeuteten follikulären Strukturen zumeist nur unvollständige, zum Teil zerstörte Netzwerke follikulärer dendritischer Zellen. Die proliferative Aktivität (Ki-67) ist in den diffusen blastären Tumordinfiltraten auf bis zu 70% erhöht (● **Abb. 1 h**). In den neoplastischen Keimzentren zeigt sich eine etwas geringere proliferative Aktivität im Vergleich zu der physiologisch hohen Aktivität in reaktiven Keimzentren.

Zusammenfassend handelt es sich um Hautinfiltrate mit vor allem in tieferen Schichten nachweisbaren neoplastischen Lymphfollikeln, die die Kriterien eines primär kutanen follikulären Lymphoms erfüllen, sowie sehr ausgedehnte Infiltrate durch ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom.

Die Knochenmarkspunktion ergab eine normentsprechend ausreifende Hämatopoese. Auch immunhistochemisch kein Hinweis für eine Lymphominfiltration. FACS-Analyse: im Knochenmark 29% lymphozytäre Zellen. Kein Hinweis auf eine Infiltration durch ein B-NHL.

Klinische Chemie, Gerinnung und großes Blutbild zeigten Normalbefunde.

Hautsonografie (13 MHz): Die Dermis ist im Vergleich zur linken Seite verdickt; kutan/subkutan finden sich echoarme Strukturen.

Röntgen-Thorax in 2 Ebenen: Normaler Herz-, Lungen- und Mediastinalbefund.

Sonografie des Abdomens und aller Lymphknotenstationen: Struma nodosa, sonst unauffälliger Ultraschallbefund.

Diskussion

Der Begriff des primär kutanen B-Zell-Lymphoms wird für eine heterogene Gruppe von B-Zell-Neoplasien verwendet, für die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten nach Diagnosestellung an der Haut keine systemische Beteiligung festgestellt werden kann. Das follikuläre Lymphom vom diffusen Typ (PCFCL) ist eine von vier Gruppen, in die die primär kutanen B-Zell-Lymphome eingeteilt werden. Klinisch bestehen meist Läsionen, die auf ein bestimmtes Areal beschränkt sind und häufig am Kopf oder am Stamm zu finden sind. Histologisch kann sich ein Infiltrat mit einem follikulären, einem follikulären und diffusen oder einem diffusen Wachstumsmuster zeigen, welches hauptsächlich aus großen Zentrozyten zusammengesetzt ist. Meist exprimieren die Tumorzellen weder MUM-1 noch Bcl-2 [2]. Das PCLBCL-LT setzt sich aus mittelgroßen bis großen B-Zellen mit runden Kernen zusammen, die üblicherweise Bcl-2 und MUM-1 exprimieren. Betrachtet man diese beiden Gruppen, zeigen sich erhebliche Unterschiede im Gesamtüberleben der Patienten zwischen PCLBCL-LT und PCFCL [2], wobei das PCFCL eine exzellente Prognose hat; das 5-Jahres-Überleben liegt bei 95% [4]. Für großzellige B-Zell-Lymphome wurde bereits in der ersten Beschreibung berichtet, dass Patienten, die Tumore an den Beinen aufwiesen, einen schlechteren Verlauf zeigten [5]. Geelen et al. vermuteten einen Zusammenhang mit der Lokalisation und der Expression von Bcl-2, was jedoch nicht bestätigt werden konnte [6]. Die Expression von Bcl-2 allein scheint keine

Abkürzungen

- ▶ **PCFCL:** primary cutaneous follicle centre lymphoma
- ▶ **PCLBCL-LT:** primary cutaneous large B-cell-lymphoma-leg type
- ▶ **IRF-4:** Interferon regulatory factor-4
- ▶ **PCLBLO:** primary cutaneous large B-cell-lymphoma-other
- ▶ **PCTCL:** primary cutaneous T-cell-lymphoma
- ▶ **DLBCL:** diffuse large B-cell-lymphoma
- ▶ **ABC DLBCL:** diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) activated B-cell-like (ABC)
- ▶ **GCB DLBCL:** diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) germinal center B-cell-like (GCB)
- ▶ **PCMZL:** primary cutaneous marginal zone B-cell-lymphoma

prognostische Relevanz zu haben, allerdings impliziert sie eine schlechte Prognose, wenn die Fälle nicht präzise zu klassifizieren sind; im Falle eines Rezidivs scheint eine Bcl-2 Expression für ein schlechteres Ansprechen auf eine Rituximabtherapie zu sprechen [7]. Tatsächlich gibt es immer wieder Fälle von PCFCL und auch PCLBCL-LT, die teilweise Charakteristika des jeweiligen anderen Typs aufweisen und daher eine Einordnung unmöglich machen [4]. Eine starke Expression von MUM-1/IRF4 ist dabei immer mit einer schlechteren Prognose verknüpft. Insbesondere PCLBCL-LT oder PCLBLO exprimieren diesen Transkriptionsfaktor; interessanterweise zeigen auch PCFCL mit Expression von MUM-1 eine schlechtere Prognose [2]. Dies deutet darauf hin, dass es den Übergang eines PCTCL in ein PCLBCL-LT gibt.

Neuere Forschungen betreffen genetische Mechanismen der Entwicklung und Progression kutaner B-Zell-Lymphome. Es wurde gezeigt, dass das Genexpressionsprofil des PCLBCL-LT mit dem des so genannten aktivierten B-Zell-Typ nodaler und systemischer DLBCL (ABC DLBCL) übereinstimmt, das Genexpressionsprofil von PCFCL hat hingegen Ähnlichkeit mit dem Keimzentrums-B-Zell-Typ der nodalen und systemischen DLBCL (GCB DLBCL) [8].

Eine präzise Typisierung der primär kutanen B-Zell-Lymphome ist zur prognostischen Beurteilung, und damit für die Wahl der Therapie entscheidend [9]. Senff et al. postulieren [10], dass insbesondere bei PCFCL und PCLBCL-LT die Lokalisation ein entscheidender Parameter ist, da eine „Unterbehandlung“ beispielsweise im Falle eines PCFCL, welches am Bein lokalisiert ist, vermieden werden sollte. Andererseits zeigen aber auch primär kutane großzellige B-Zell-Lymphome, die nicht am Bein lokalisiert sind, eine schlechte Prognose, weshalb auch hier adäquat behandelt werden sollte.

Der dargestellte Patient wird mit einer modifizierten Anthrazyklin-basierten Chemotherapie [4] in Kombination mit Rituximab therapiert, wobei sich bereits nach drei Zyklen eine komplette Remission zeigt.

Abstract

Follicular Lymphoma with Transition to a Diffuse Large B-Cell-Lymphoma

In the new World Health Organization/European Organization for Research and Treatment of Cancer (WHO/EORTC) classification primary cutaneous B-cell-lymphomas are categorized in marginal zone B-cell lymphoma (PCMZL), follicle centre lymphomas (PCFCL), large B-cell-lymphoma leg-type (PCLBCL-LT) and other large B-cell-lymphoma (PCLBLO) [1]. While PCFCL and PCLBCL-LT show distinct characteristic presentations, clinical and pathological, PCLBLO share characteristics of both categories.

A 47-year old man observed a red macule on his right shoulder for some month. He assumed it as an acne skin lesion because he suffered from severe acne in his youth. Under suspicion of an infection with borrelia he underwent a systemic therapy with doxycyclin without any clinical improvement. A subsequent biopsy revealed the diagnosis of a follicle center cell lymphoma with a transition into a diffuse large B-cell-lymphoma. The patient was started on a modified therapy with R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicine, vincristine and prednisolone) and experienced a good clinical response.

Literatur

- 1 Fink-Puches R, Zenahlik P, Back B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002; 99: 800–805
- 2 Kodama K, Massone C, Chott A, Metzger D, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood* 2005; 106: 2491–2497
- 3 Hallermann C, Niermann C, Fischer RJ, Schulze HJ. New prognostic relevant factors in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 588–597
- 4 Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJ, Cerroni L, Bernengo M, Bosq J, Hedelin G, Fink PR, vanVloten WA, Joly P, Bagot M, Willemze R. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3602–3610
- 5 Willemze R, Meijer CJ, Sentis HJ, Scheffer E, van Vloten WA, Toonstra J, van der Putte SC. Primary cutaneous large cell lymphomas of follicular center cell origin. A clinical follow-up study of nineteen patients. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 518–526
- 6 Geelen FA, Vermeer MH, Meijer CJ, van der Putte SC, Kerkhof E, Kluijn PM, Willemze R. bcl-2 protein expression in primary cutaneous large B-cell lymphoma is site-related. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2080–2085
- 7 Wobser M, Voigt H, Eggert AO, Houben R, Kauczok CS, Brocker EB, Becker JC. Bcl-2 expression in rituximab refractory cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Cancer* 2007; 96: 1540–1543
- 8 Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, Heule F, Voorst Vader PC, Sanders CJ, Gerritsen MJ, Geerts ML, Meijer CJ, Noordijk EM, Willemze R. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1139–1145
- 9 Geissinger E, Adam P, Muller-Hermelink HK, Rudiger T. [Cutaneous B-cell lymphoma: Classification and diagnostics.]. *Pathologe* 2007; 28 (1): 55–58
- 10 Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, van Baarlen J, Blokk WA, Canninga-van Dijk MR, Geerts ML, Hebeda KM, Kluijn PM, Lam KH, Meijer CJ, Willemze R. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1581–1587