

S. Topf<sup>1</sup>  
F. Kiewewetter<sup>1</sup>  
R. Voll<sup>2</sup>  
E. S. Schultz<sup>1</sup>  
T. G. Berger<sup>1</sup>

## CD56+-NK-Zell-Lymphome

### CD56+-NK-Cell-Lymphomas

#### Zusammenfassung

NK-Zell-Lymphome zählen zu einer Gruppe von Non-Hodgkin-Lymphomen mit großer Heterogenität. Die aktuelle WHO-Klassifikation der Tumoren des hämatolymphatischen Systems führt extranodale NK/T-Zell-Lymphome vom „nasalen Typ“, blastische NK-Zell-Lymphome und aggressive NK-Zell-Leukämien als eigenständige Entitäten auf. Sie alle leiten sich von natürlichen Killer-Zellen oder besonderen zytotoxischen T-Zellen ab, die als wichtigsten gemeinsamen Oberflächenmarker CD56 exprimieren. Eine genaue Differenzierung der Lymphomzellen ist häufig unmöglich, da einige phänotypische Marker sowohl bei NK- als auch bei bestimmten T-Zellen vorhanden sind, daher wird auch die übergreifende Bezeichnung NK/T-Zell-Lymphome gewählt. Typisch ist die frühe Beteiligung des Hautorgans und ein klinisch aggressiver, häufig therapierefraktärer Verlauf. Wir berichten hier über 2 Patienten mit NK-Zell-Lymphomen und primär im Vordergrund stehender Hautbeteiligung. Bei einem 79-jährigen Patienten stellten wir die Diagnose eines blastischen NK-Zell-Lymphoms, bei einem 87-jährigen Patienten wurde eine NK-Zell-Leukämie diagnostiziert. Beide Patienten verstarben, trotz eingeleiteter Poly-Chemotherapie innerhalb von 9 bzw. 3 Monaten nach Diagnosestellung.

#### Abstract

T/NK-cell lymphomas belong to a group of non-Hodgkin lymphomas with great heterogeneity. "NK/T-cell lymphoma, nasal type", "blastic NK-cell lymphoma" and "NK-cell leukaemia" are regarded as distinct entities according to the actual WHO-classification of tumors. These malignancies arise from cytotoxic T-cells, NK-cells or NK-like T-cells, that express CD56 as the most important common surface marker. Since other phenotypic and functional properties are often found in NK-cells as well as in T-cells, the exact origin of the tumor cells occasionally remains obscure. Therefore, these lymphomas have been grouped together under the term "NK/T-cell lymphoma".

NK-cell lymphomas are often aggressive and affect the skin early and often. We report on two patients with NK-cell lymphomas and cutaneous manifestation, a 79-year old man with a blastic NK-cell lymphoma with nodular skin infiltrations as the leading clinical sign of the disease and a 87-year old man with NK-cell leukaemia. Despite polychemotherapy, both patients died within a few month after diagnosis.

#### Institutsangaben

<sup>1</sup> Dermatologische Klinik mit Poliklinik, Universitätsklinik Erlangen

<sup>2</sup> Innere Medizin III, Universitätsklinik Erlangen

#### Abkürzungen

NK Zellen = natürliche Killerzellen; EBV = Epstein-Barr Virus; CMV = Zytomegalievirus

COP = Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon

#### Korrespondenzadresse

Dr. Th. G. Berger · Dermatologische Klinik mit Poliklinik · Universitätsklinik Erlangen · Hartmannstr. 14 · 91052 Erlangen · E-mail: thomas.berger@derma.imed.uni-erlangen.de

#### Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 465–469 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

## Einleitung

NK-Zell-Lymphome repräsentieren eine seltene Untergruppe von Non-Hodgkin-Lymphomen. Sie zeichnen sich durch die Expression von bestimmten NK-Zell-Markern aus, wobei hier dem CD56 die größte Bedeutung zukommt. Die aktuelle WHO-Klassifikation [1,2] unterscheidet NK/T-Zell-Lymphome vom „nasalen Typ“, blastische NK-Zell-Lymphome und aggressive NK-Zell-Leukämien. Meist handelt es sich um extranodale Lymphome mit klinisch aggressivem und therapierefraktärem Verlauf. Sie können im Bereich des oberen Respirationstraktes, Gastrointestinaltraktes, der Milz, des ZNS, der Testes sowie der Haut auftreten [3], die typischerweise mitbetroffen und in einigen Fällen der einzige Manifestationsort zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist. Wir berichten hier über zwei Patienten mit kutaner Manifestation von NK-Zell-Lymphomen.

## Kasuistiken

### Patient 1

Anamnese: Ein 79-jähriger Patient stellte sich mit multiplen Plaques und Knoten am gesamten Integument vor. Die Hautveränderungen seien erstmals ein Jahr zuvor an Kopf und Schultern aufgetreten. Im Verlauf seien zahlreiche, schmerzlose Läsionen am Stamm und den Extremitäten hinzugekommen. Vier Wochen vor der Erstvorstellung in unserer Klinik hätten die Hautveränderungen dramatisch an Zahl zugenommen und zusätzlich sei erstmals Juckreiz aufgetreten. Der Patient berichtete über allgemeine Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust sowie zusätzliche chronische Erkrankungen wurden verneint.

Erstbefund: Bei der körperlichen Untersuchung zeigten sich über Kopf, Rumpf und die Extremitäten verteilt mehr als hundert livid-rote, nicht dolente, derbe Plaques und Knoten mit einem maximalen Durchmesser bis zu 5 cm (Abb. 1). An allen zugänglichen

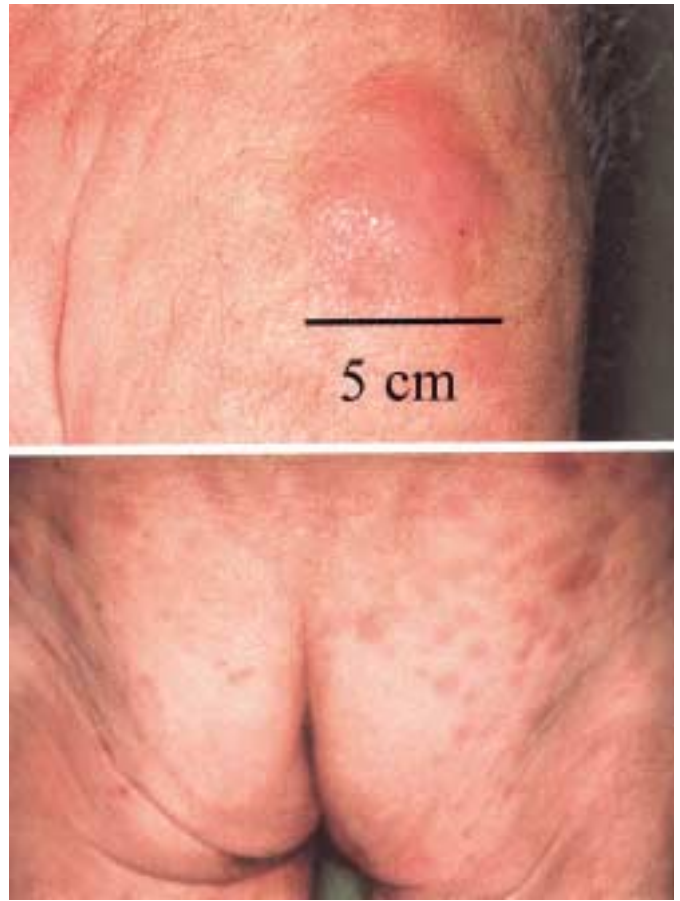


Abb. 1 (Patient 1) Multiple blass-rötliche Plaques und Knoten bis max. 5 cm Durchmesser an der linken Schulter (oben) und am Gesäß (unten).

Lymphknotenstationen waren bis ca. 2 cm große, schmerzlose Raumforderungen palpabel, zusätzlich war eine Splenomegalie nachweisbar.



Abb. 2 (Patient 2) Großer livid-roter Tumor lumbal rechts mit einzelnen Satellitenläsionen (Pfeile).

Laboruntersuchungen: Hämoglobin 12,0 g/dl, Thrombozyten  $116 \times 10^3/\mu\text{l}$  und Leukozyten bei  $7,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Im Differenzialblutbild zeigten sich 9% atypische Lymphozyten, keine Blasten. Die Serumparameter inklusive Immunglobulin- und Eiweißelektrophorese waren bis auf eine leicht erhöhte Laktatdehydrogenase (259 U/l), im Normbereich. Gerinnung und Urinstatus waren unauffällig. Die getesteten Recall-Antigene im Multitest Merieux blieben reaktionslos, insbesondere Tuberkulin. Eine Differenzierung der Leukozyten im peripheren Blut mittels Durchflusszytometrie ergab eine normale Verteilung für NK-, B- und T-Zellen sowie Monozyten. Serologisch fanden sich keine Hinweise auf EBV- oder CMV-Infektion.

Mehrere Hautbiopsien zeigten ein einheitliches Bild: unter einer normalen Epidermis ein dichtes dermales Infiltrat von mittelgroßen basophilen, lymphoiden Zellen mit deutlichem Zytoplasma, pleomorphen Kernen und atypischen Mitosen, keine Bildung von Keimzentren (Abb. 3 a u. b). Die Immunhistochemie ergab eine Reaktivität nahezu aller Zellen mit CD56 und eine homogene, starke Expression von bcl-2 und Ki-67 (Abb. 3 c). Viele Zellen waren CD4+, nur etwa 10% waren CD8+. Die Färbungen für CD3, CD3ε, CD19, CD20, CD30, CD68, CD79a und TIA 1 waren nur schwach positiv oder negativ (Abb. 3 d). Ein klonales Rearrangement der  $\gamma$ -Kette des T-Zell-Rezeptors ließ sich mittels PCR nicht nachweisen. Die histopathologische und immunhistochemische Untersuchung eines Lymphknotens der linken Axilla ergab vergleichbare Befunde.

Apparative Diagnostik: Im Ganzkörper-CT fanden sich zervikal, axillär und inguinal multiple vergrößerte Lymphknoten sowie eine hypodense Läsion in der Milz, die als Infiltration des Lymphoms interpretiert wurde. Im Oberlappen der rechten Lunge fanden sich schwierige Veränderungen, umgeben von dichten nodulären Infiltraten, die als mögliche Reaktivierung einer Lungentuberkulose gedeutet wurden. Wiederholte mikrobiologische Sputum- und Urinuntersuchungen waren jedoch mikroskopisch zunächst negativ, erst kulturell konnten nach 3 Wochen Mykobakterien vom Tuberkulosis-Komplex nachgewiesen werden.

Therapie und Verlauf: Nach Diagnosestellung eines hochmalignen, blastischen NK-Zell Lymphoms begannen wir eine Polychemotherapie mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednisolon (COP). Nach insgesamt 6 Zyklen wurde eine partielle Remission erreicht. Die kleineren nodulären kutanen Infiltrate verschwanden bereits eine Woche nach dem ersten Zyklus COP unter Hinterlassung hyperpigmentierter Areale. Die reaktivierte Lungentuberkulose, die am ehesten auf eine lymphombedingte Immunsuppression zurückzuführen war, komplizierte die Behandlung zunächst erheblich. Nach bestätigter Diagnose wurde unverzüglich eine Kombinationstherapie mit Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol und Pyrazinamid eingeleitet. Der zweite Zyklus COP musste bis zum Erhalt einer negativen Mykobakterien-PCR in der Bronchiallavage verschoben werden.

Sechs Monate nach Beginn der Lymphomtherapie, kurz nach Gabe des 6. Zyklus COP, kam es zu einer raschen Reaktivierung der Erkrankung mit erneuten kutanen Infiltrationen, Juckreiz, generalisierter Lymphadenopathie und dramatischer Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Trotz Umstellung der

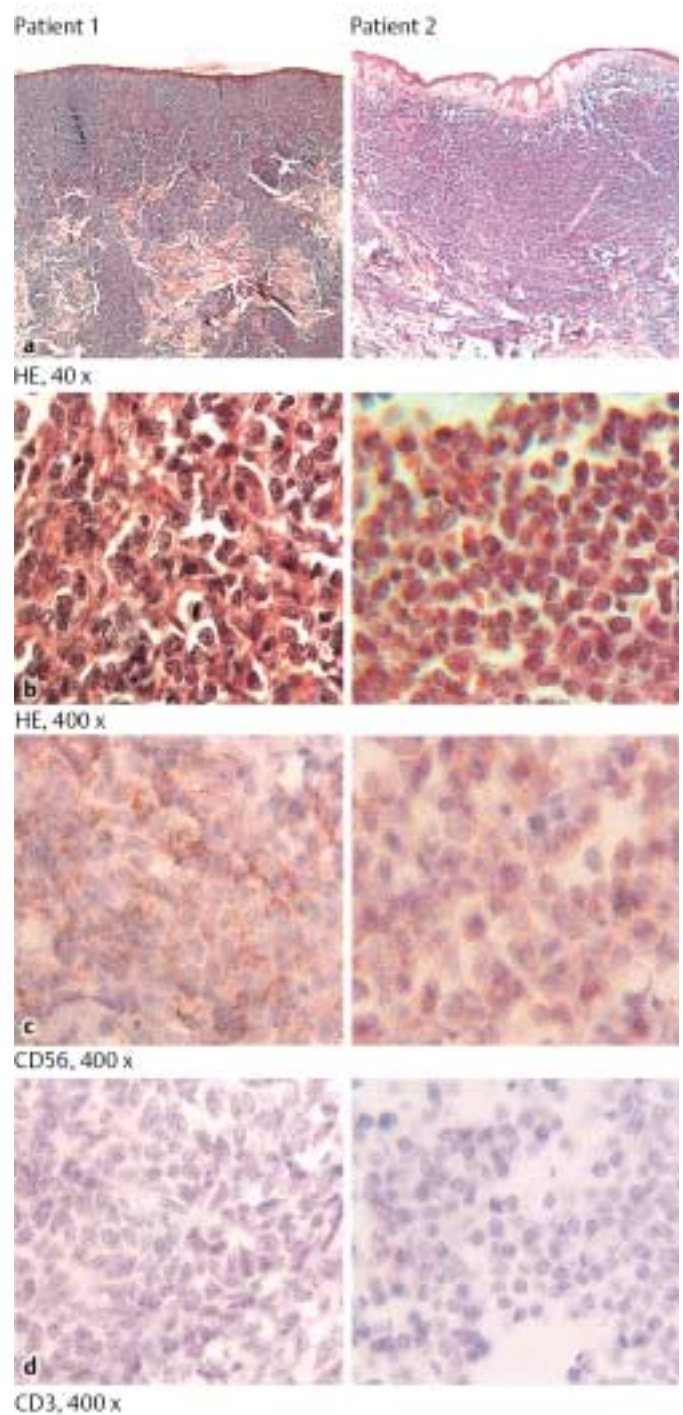


Abb. 3 Die histologischen und immunhistochemischen Untersuchungen von beiden Patienten zeigen ein ähnliches Bild. **a** und **b** Dichtes dermales Infiltrat von mittelgroßen basophilen, lymphoiden Zellen mit deutlichem Zytoplasma, pleomorphen Kernen und atypischen Mitosen (Haematoxylin und Eosin). **c** Kräftige Expression von CD56 auf der Zelloberfläche (Immunhistochemie, CD56 = rot). **d** Fehlende Expression von CD3 (Immunhistochemie, CD3 = rot).



Chemotherapie auf Pentostatin verstarb der Patient 2 Monate darauf, innerhalb von 9 Monaten nach Diagnosestellung.

### Patient 2

Anamnese: Der 87-jähriger Mann stellte sich erstmals im April 2003 in der dermatologischen Abteilung vor. Er berichtete über einen seit ca. 3 Monaten bestehenden Knoten am unteren Rücken paravertebral rechts, welcher an Größe zugenommen und in dessen Umgebung sich neue Herde entwickelt hatten. Subjektives Krankheitsgefühl oder eine B-Symptomatik bestanden nicht. An Vorerkrankungen waren arterielle Hypertonie und Glaukom bekannt.

Aufnahmebefund: Lumbal paravertebral rechts zeigte sich ein ca. 5 × 4,5 cm großer livid-roter, halbkugelig-erhabener, scharf begrenzter und gut verschieblicher Knoten. In der Umgebung waren mehrere livid-rote, flache, mäßig infiltrierte, unscharf begrenzte Plaques mit einem Durchmesser von bis zu 2 cm nachweisbar (Abb. 2). Palpatorisch fanden sich inguinal und axillär beidseits nicht druckdolente Lymphknoten.

Laboruntersuchungen: Leukozyten  $30,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Thrombozyten  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Erythrozyten  $4,1 \times 10/\mu\text{l}$ , Hämoglobin 11,2 g/dl, Hämatokrit 35,5%, im Differenzialblutbild 10% Lymphozyten und 65% Blasten; LDH mit 827 U/l (<248) und  $\alpha$ -HBDH mit 757 U/l (Norm: 75–195) deutlich erhöht. Gerinnung, Urinstatus und Kreatinin-Clearance waren normwertig. Serologisch kein Anhalt für aktive Infektion mit CMV, Hepatitis A, B oder C oder HIV. Verdacht auf EBV-Reaktivierung.

In wiederholt durchgeführten Biopsien zeigte sich histologisch eine regelhafte Epidermis mit darunterliegenden perivascular akzentuierten, teils periadnexiell angeordneten Infiltraten aus atypischen lymphoiden Zellen. Kaum Blasten, keine Keimzentren (Abb. 3a u. b). Fast alle Zellen sind CD56+ und CD43+, mittelhohe Mitoserate (30% MIB1+) (Abb. 3c). Kräftige membranöse Reaktion mit bcl-2. Einige Zellen sind CD4+; CD2, CD3, CD8, CD20, CD30 und CD79a sind sehr schwach oder negativ (Abb. 3d). In der Knochenmarkspunktion wurde ein hyperzelluläres Knochenmark mit subtotaler Infiltration durch blastäre Zellen nachgewiesen. Keine Auerstäbchen, keine Granula. In der Zytochemie Peroxidase, PAS und Esterase negativ.

In der immunzytologischen Untersuchung der peripheren Blutlymphozyten waren 40% CD16+/CD56+, CD7+ und CD3-Zellen nachweisbar, passend zu einer leukämischen Aussaat eines NK-Zell Lymphoms. Ein klonales Rearrangement der  $\gamma$ -Kette des T-Zell Rezeptors ließ sich mittels PCR nicht nachweisen.

Apparative Diagnostik: Ein Ganzkörper-CT zeigte schwierige Veränderungen intrapulmonal sowie multiple pathologische Lymphknoten supraklavikulär, axillär beidseits, mediastinal und entlang des retroperitonealen Gefäßbandes, außerdem eine Splenomegalie; keine zerebrale Beteiligung.

Therapie und Verlauf: Unter Chemotherapie mit Steroiden und Chlorambucil fielen die Leukozytenzahlen zunächst rasch ab. Der Patient erkrankte jedoch an einer Pneumonie, an deren Folgen er trotz Therapie noch während des stationären Aufenthaltes innerhalb weniger Tage verstarb.

### Diskussion

Erst seit kurzem wird der Gruppe der NK-Zell-Lymphome mehr Beachtung geschenkt, was sich an der steigenden Zahl an Berichten in den letzten Jahren widerspiegelt [4–10]. Dies liegt sicher auch daran, dass ältere Lymphomklassifikationen wie die Kiel-Klassifikation und sogar aktuellere wie die „REAL“- [11] oder „EORTC“-Klassifikation für Lymphome [12] NK-Zell-Lymphome nicht als eigenständige Entitäten angesehen hatten. Die aktuelle WHO-Klassifikation von 2001 definiert NK-Zell-Lymphome erstmals als eigenständige Erkrankungen und unterscheidet a) NK/T-Zell-Lymphome vom „nasalen Typ“, b) blastische NK-Zell-Lymphome und c) aggressive NK-Zell-Leukämien. Das „nasale“ (mit einer Primärmanifestation im Nasopharynxbereich, auch als „le-tales Mittelliniengranulom“ bezeichnet [13]) und das „nasal-ähnliche“ NK/T-Zell-Lymphom (mit histopathologisch gleichen Merkmalen, aber anderer Primärmanifestation, z. B. in Haut, Hoden, Gastrointestinaltrakt oder in den oberen Atemwegen) tritt vornehmlich bei Asiaten und nordamerikanischen Ureinwohnern auf, bei Kaukasiern ist es sehr selten [14,15]. Eine Assoziation mit einer EBV-Infektion ist bei der Mehrzahl dieser Tumoren vorhanden. Insbesondere bei diesem Subtyp ist die Herkunft der malignen Zellen (NK- oder T-Zellen) oft unklar, daher der Überbegriff *NK/T-Zell-Lymphom*.

Blastische NK-Zell-Lymphome entwickeln sich aus unreifen NK-Zellen. In der Regel handelt es sich um Patienten höheren Alters und es liegt keine Assoziation mit EBV vor. Der klinische Verlauf ist aggressiv und es gibt Übergänge zu einer NK-Zell-Leukämie. Bei Erstvorstellung liegen häufig neben der Hautmanifestation disseminierte Organbeteiligungen oder sogar Knochenmarksinfiltrationen vor [16].

NK-Zell-Lymphome sind im allgemeinen selten und fast immer extranodalen Ursprungs. Sie ähneln klinisch gelegentlich reaktiven Prozessen und können deshalb schwierig zu diagnostizieren sein. Eine kutane Mitbeteiligung ist häufig und in einigen Fällen die erste oder einzige Manifestation. Die Klassifikation ist immer noch Gegenstand der Diskussion, da NK-Zell-Lymphome morphologisch und histopathologisch sehr heterogen sein können und es anders als bei T- und B-Zell-Lymphomen keine Marker für Klonalität gibt. Subtypen von NK-Zell-Lymphomen können anhand der Expression von Oberflächenmarkern, Assoziation mit einer EBV-Infektion und Prädisposition für bestimmte Ethnien unterschieden werden. Die Ursprungszellen können NK-Zellen (CD56+, CD3 $\epsilon$  +/-, Oberflächen CD3-, kein klonales TCR-Rearrangement), NK-ähnliche T-Zellen oder bestimmte zytotoxische Zellen (ebenfalls CD56+, aber CD3+ und mit klonalem Rearrangement der TCR-Gene) sein. Auch wenn nicht vollkommen spezifisch, ist der Nachweis von CD56, einer Isoform des „NCAM“ (neurales Zelladhäsions Molekül) [17], das wichtigste Kriterium zur Diagnosestellung eines NK-Zell-Lymphoms und sollte nicht versäumt werden [18].

Trotzdem lässt sich die Herkunft der Lymphomzellen oft nicht zweifelsfrei bestimmen, weswegen sich teilweise als Überbegriff dieser Neoplasien die Bezeichnung *NK/T-Zell Lymphome* etabliert hat, teilweise werden sie auch als zytotoxische Lymphome bezeichnet [3]. Aus Gründen einer einheitlichen Terminologie

schlagen wir jedoch vor, ausschließlich die oben beschriebene WHO-Klassifikation anzuwenden.

In beiden Kasuistiken (blastisches NK-Zell-Lymphom und NK-Zell-Leukämie) konnte die NK-Zell-Abstammung durch die CD56-Expression der Tumorzellen und den fehlenden Nachweis von T-Zell-Markern oder klonalem TCR-Rearrangement bewiesen werden. Leider verstarben beide Patienten trotz Polychemotherapie kurze Zeit nach Diagnosestellung (3 Monate/9 Monate), was einmal mehr die Aggressivität dieser Erkrankung unterstreicht.

Derzeit gibt es zu wenig Daten über eine effektive Behandlung von NK-Zell-Lymphomen, einheitliche Therapiestrategien fehlen. Die momentan bevorzugte Polychemotherapie ist meist wenig erfolgreich [16], gilt aber dennoch momentan als Therapie der Wahl. Bei Patienten mit passendem Stammzellspender könnte eine allogene Stammzelltransplantation erwogen werden, um möglicherweise Langzeitremission dieser aggressiven und prognostisch ungünstigen Non-Hodgkin-Lymphome zu erzielen. Hierfür ist aber noch einige Forschungsarbeit über diese noch „jungen“ Erkrankungen nötig. Der erste Schritt ist durch die Anerkennung als eigenständige Kranksbilder bereits getan.

## Literatur

- 1 Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. WHO classification of tumors: pathology and genetics of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2001: 1–352
- 2 Russel-Jones R. World Health Organization classification of hematopoietic and lymphoid tissues: Implications for dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 48: 93–102
- 3 Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Sterry W, Audring H, Kerl H. Cytotoxic lymphomas. *Hautarzt* 2000; 51: 390–395
- 4 Bastian BC, Ott G, Muller-Deubert S, Brocker EB, Muller-Hermelink HK. Primary cutaneous natural killer/T-cell lymphoma. *Archives of Dermatology* 1998; 134: 109–111
- 5 Natkunam Y, Smoller BR, Zehnder JL, Dorfman RF, Warnke RA. Aggressive cutaneous NK and NK-like T-cell lymphomas – Clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 12 cases. *American Journal of Surgical Pathology* 1999; 23: 571–581
- 6 Kato N, Yasukawa K, Onozuka T, Kikuta H. Nasal and nasal-type T/NK-cell lymphoma with cutaneous involvement. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; 40: 850–856
- 7 Ginarte M, Abalde MT, Peteiro C, Fraga M, Alonso N, Toribio J. Blastoid NK cell leukemia/lymphoma with cutaneous involvement. *Dermatology* 2000; 201: 268–271
- 8 Amo Y, Yonemoto K, Ohkawa T, Sasaki M, Isobe Y, Sugimoto K et al. CD56 and terminal deoxynucleotidyl transferase positive cutaneous lymphoblastic lymphoma. *Br J Dermatol* 2000; 143: 666–668
- 9 Hofbauer GFL, Kamarachev J, Kempf W, Burg G, Pestalozzi BC, Dummer R. A CD4+CD56+natural killer-like T-cell systemic lymphoma with haemorrhagic cutaneous manifestations. *British Journal of Dermatology* 2001; 144: 432–434
- 10 Ling TC, Harris M, Craven NM. Epstein-Barr virus-positive blastoid nasal T/natural killer-cell lymphoma in a caucasian. *Br J Dermatol* 2002; 146: 700–703
- 11 Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361–1392
- 12 Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: A proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; 90: 354–371
- 13 Chim CS, Ooi GC, Shek TWH, Liang R, Kwong YL. Lethal midline granuloma revisited: Nasal T natural-killer cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 1322–1325
- 14 Greer JP, Kinney MC, Loughran TP Jr. T cell and NK cell lymphoproliferative disorders. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2001; 259–281
- 15 Chiang AKS, Chan ACL, Srivastava G, Ho FCS. Nasal T natural killer (NK)-cell lymphomas are derived from Epstein-Barr virus-infected cytotoxic lymphocytes of both NK- and T-cell lineage. *International Journal of Cancer* 1997; 73: 332–338
- 16 Child FJ, Mitchell TJ, Whittaker SJ, Calonje E, Spittle M, Crocker J et al. Blastic natural killer cell and extranodal natural killer cell-like T-cell lymphoma presenting in the skin: report of six cases from the UK. *British Journal of Dermatology* 2003; 148: 507–515
- 17 Lanier LL, Testi R, Bindl J, Phillips JH. Identity of Leu-19 (CD56) leukocyte differentiation antigen and neural cell adhesion molecule. *J Exp Med* 1989; 169: 2233–2238
- 18 Slater DN. New CD56 positive and cytotoxic T-cell cutaneous lymphomas from the World Health Organisation. *British Journal of Dermatology* 2003; 148: 385–387