

Diplomarbeit

**Papulöse Mycosis fungoides: Neubewertung einer Variante
der Mycosis fungoides**

eingereicht von

Mag.pharm Dr.rer.nat. Heide Maria Potzinger

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz

unter der Anleitung von

Univ.Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Regina Fink-Puches

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Lorenzo Cerroni

Graz, 23.03.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 23.03.2018

Mag.Dr. Heide Maria Potzinger eh

Zusammenfassung

Einleitung: Die papulöse Variante der Mycosis fungoides gilt als eine ihrer zahlreichen Varianten, welche sich hinsichtlich ihrer klinischen, histopathologischen und immunhistochemischen Eigenschaften sowie auch bezüglich ihrer Prognose von der klassischen Form unterscheiden. Eine möglichst exakte Kenntnis von Verlauf und Prognose ist entscheidend in der Wahl einer geeigneten Therapieform. Anhand eines erstmaligen langfristigen follow-up dieser Variante soll in dieser Studie geklärt werden, ob sich die papulöse MF hinsichtlich der obengenannten Kriterien von der klassischen Form unterscheidet.

Methoden: Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Es wurden alle PatientInnen eingeschlossen, bei welchen innerhalb der letzten 31 Jahre an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz eine papulöse MF diagnostiziert wurde. Daten aus den Krankenakten bzw. aus dem Medocs-System ermöglichten die zeitliche Aufarbeitung von Diagnose und Verlauf der Erkrankung. Unter Miteinbeziehung bereits bekannter Daten aus der Literatur wurden die Charakteristika der papulösen MF im Vergleich zur klassischen MF dargestellt.

Ergebnisse: Die Langzeitstudie umfasste 10 PatientInnen mit papulöser MF. Durchschnittliches follow-up waren 182 Monate. Das Alter bei Erstdiagnose lag bei durchschnittlich 58 Jahren und die Erkrankung trat bei Männern 4-mal häufiger auf als bei Frauen. Die 5-Jahres Überlebensrate lag bei 90%, ein 10-jähriges Überleben wurde bisher von 70% erreicht, bei den restlichen 20% lag bisher nur ein kürzerer Beobachtungszeitraum vor. 50% der PatientInnen befanden sich zur Zeit des Endpunktes der Studie in Remission, 10 % befanden sich in einer dauerhaft stabilen Phase mit ausschließlich kutanem Befall entsprechend Stadium IA. Bei 20% der PatientInnen befand sich die Krankheit zum Zeitpunkt des letzten follow-up in Progression mit extrakutaner Beteiligung. 20% der PatientInnen verstarben innerhalb des follow-up an den Folgen der MF. 70% der PatientInnen entwickelten innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein Zweitkarzinom.

Diskussion: Unter Miteinbeziehung weiterer Fälle der papulösen MF aus der Literatur konnten sowohl in der Geschlechterverteilung wie auch beim Alter bei Erstdiagnose keine Unterschiede zur klassischen MF festgestellt werden. Wesentliche

Unterschiede ließen sich anhand der aktuellen Langzeitdaten jedoch in der Prognose erkennen. Verglichen mit der klassischen Form waren bei der papulösen Variante Stadien-basiert doppelt so viele PatientInnen von einer Progression in ein höheres Stadium betroffen, ebenso war der Anteil einer Progression bezüglich extrakutaner Beteiligung 6-fach erhöht und die Transformation in ein großzelliges Lymphom beinahe 7-mal so hoch. Im Vergleich zu anderen CTCLs war die Häufigkeit des Auftretens von Zweitkarzinomen mit 70% ebenfalls stark erhöht. Aufgrund der geringen Anzahl an PatientInnen mit papulöser MF müssen diese Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden, eine höhere Fallzahl zur Sicherung der Ergebnisse sollte angestrebt werden.

Abstract

Introduction: Papular MF is a rare one of different types of MF which differ in clinical, histopathological and immunohistochemical characteristics as well as in prognosis compared to classical MF. Knowledge of clinical course and prognosis of this variant is crucial for an adequate treatment. In this study a long-term follow-up was undertaken for the first time and should elucidate, whether differences in the characteristics mentioned above can be found in papular MF compared to classical MF.

Methods: A retrospective data analysis was undertaken, which included all patients that were diagnosed with papular MF at the “Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz” within the last 31 years. Data from patient records and the Medocs-system provided information concerning diagnosis and course of disease. Including pre-existing data from literature papular MF was then compared with classical MF.

Results: The long-term study included 10 patients with papular MF. Average follow-up was 182 months. Average age at first diagnosis was 58 years and affected men 4-times more frequently than women. Five-year survival was 90%, a 10-year survival was reached by 70% of the patients yet, the remaining 20% were studied for a shorter period so far. 50% were in remission at time of endpoint of this study, 10% were stable with exclusively cutaneous involvement according stage IA. 20% suffered from a progression with extracutaneous involvement and another 20 % died within the follow-up because of their disease. In 70% of the patients secondary cancers were detected.

Discussion: Including further publications concerning papular MF no differences in distribution between the sexes and age of first diagnosis could be found compared to classical MF. Long term studies however showed differences in prognosis. Compared to classical MF, twice as many patients suffered from progression into a higher stage, extracutaneous affection was 6-times increased and transformation into large-cell lymphoma was almost 7-times increased. Compared to other CTCLs the incidence of secondary cancers was elevated, too. Because of the low number of patients with papular MF the results of this study must be treated with caution. Further studies will be necessary to confirm these findings.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	i
Abstract.....	iii
1 Einführung und Zielsetzung.....	1
2 Mycosis fungoides	2
2.1 Definition	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Ätiologie und Pathogenese	3
2.4 Klinik	5
2.5 Diagnose.....	9
2.6 Therapie.....	10
3 Klinische Subtypen der Mycosis fungoides	15
3.1 Follikulotrope MF	15
3.2 Hypopigmentierte MF	16
3.3 Pagetoide Retikulose (Woringer-Kolopp Disease).....	17
3.4 Granulomatöses Slack Skin Syndrom (GSSS).....	18
3.5 Granulomatöse MF (GMF)	18
3.6 Bullöse MF	19
3.7 Interstitielle MF.....	20
3.8 Poikilodermatische MF	21
3.9 MF und eruptive Epidermoid-Zysten	21
3.10 MF der Handflächen und Fußsohlen	22
3.11 Solitäre MF.....	22
3.12 Anetodermische MF.....	23
3.13 Ichthyosiforme MF	24
3.14 Invisible MF	24
3.15 Pustuläre MF	25
3.16 Verruköse MF	25
3.17 Sézary-Syndrom.....	26
3.18 Papulöse MF.....	26
4 Die Papulöse MF.....	27
4.1 Allgemeines	27
4.2 Langzeit follow-up der papulösen MF	30

4.2.1 Langzeit follow-up der von Kodama et al. 2005 (3) publizierten Fälle der papulösen MF	30
4.2.1.1 Fall 1	30
4.2.1.2 Fall 2	30
4.2.1.3 Fall 3	33
4.2.1.4 Fall 4	33
4.2.1.5 Fall 5	34
4.2.1.6 Fall 6	36
4.2.2 Neue Fälle der papulösen MF	36
4.2.2.1 Fall 7	36
4.2.2.2 Fall 8	37
4.2.2.3 Fall 9	38
4.2.2.4 Fall 10	39
5 Ergebnisse	41
6 Diskussion	44
Danksagung	50
Abkürzungen	51
Abbildungsverzeichnis	52
Tabellenverzeichnis	53
Literaturverzeichnis	54

1 Einführung und Zielsetzung

Die Erkrankung Mycosis fungoides (MF) wurde erstmals im Jahr 1806 von den beiden französischen Ärzten Jean-Louis-Marc Alibert und Pierre-Antoine-Ernest Bazin beschrieben (1). Ätiologie und Pathogenese waren zu diesem Zeitpunkt völlig unbekannt, und so bekam die Erkrankung damals aufgrund ihrer charakteristischen, pilzförmigen Morphologie im Tumorstadium ihren irreführenden Namen.

Der Diagnose Mycosis fungoides geht oft eine jahrelang währende komplexe Krankengeschichte voraus, durchschnittlich beträgt das Zeitintervall von Erstsymptomatik bis zur Diagnosestellung etwa 4 Jahre (2). Gerade die Frühform der Erkrankung manifestiert sich in klinisch wenig charakteristischen, meist ekzemartigen Läsionen, welche mit mäßigem oder fehlendem Juckreiz und variabler Schuppung einhergehen können. Die Diagnosestellung bedeutet für die Patientin/den Patienten zwar das Ende einer oft jahrelangen Ungewissheit, konfrontiert sie/ihn aber mit der Tatsache, an einer bösartigen Erkrankung zu leiden, welche zumeist zwar eine gute Prognose aufweist, bis heute aber als nicht heilbar gilt.

Die Mycosis fungoides tritt nicht nur in ihrer klassischen Form auf, sondern kann sich in unterschiedlichen Varianten manifestieren, welche sich nicht nur klinisch-pathologisch, sondern auch in ihren Prognosen unterscheiden. Deshalb ist es sowohl für die Patientin/den Patienten wie auch die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt wichtig, möglichst genau über die Subentität der Erkrankung Bescheid zu wissen, um eine bestmögliche Behandlung gewährleisten zu können.

Man kann in der Literatur bis dato etwa 50 klinische Varianten der MF finden. Eine davon ist die papulöse Form der MF, von welcher bis heute weltweit 17 Fälle publiziert wurden. Bisher galt diese Variante als Erkrankung mit sehr guter Prognose, allerdings wurden bis heute keine Langzeitstudien über den Verlauf dieser Variante verfasst. Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll nun mittels eines Langzeit follow-up der ersten 6 im Jahr 2005 von Kodama et al.(3) publizierten Fälle der papulösen MF sowie 4 weiterer neuer Fälle geklärt werden, ob es sich bei dieser Sub-Form tatsächlich um eine milde Variante der MF handelt, oder ob sich im Zuge der Aufarbeitung neue Erkenntnisse bezüglich Verlauf und Prognose der Erkrankung gewinnen lassen.

2 Mycosis fungoides

2.1 Definition

Die Mycosis fungoides ist ein primär-kutanen T-Zell-Lymphom niedrig maligner Dignität, welches von T-Helfer-Lymphozyten ausgeht. Die neoplastischen Zellen exprimieren T-Zell-assoziierte Antigene wie CD2⁺, CD3⁺, CD5⁺, etwa ein Drittel auch CD7⁺. Zumeist entsprechen sie einem CD4⁺, selten einem CD8⁺ und/oder CD56⁺ Phänotyp. Unter den kutanen T-Zell-Lymphomen (CTCLs) ist die Erkrankung mit etwa 50% die häufigste Form. (4)

Die neoplastischen Zellen sind dem Th2-Muster zuzuordnen, welches sich durch ein bestimmtes Zytokinprofil (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) und einen allgemeinen Immunglobulinanstieg (IgA, IgE, IgG, IgM) auszeichnet.(5)(6)(7)

Die Krankheit verläuft chronisch-progressiv über Jahre bis Jahrzehnte und durchläuft dabei typischerweise 3 klinische Stadien, welche grundsätzlich nacheinander, aber auch nebeneinander auftreten können: Patch-, Plaque- und Tumor-Stadium. In ihrer fortgeschrittenen Form kann die MF neben der Haut auch Lymphknoten, Knochenmark bzw. Blut und innere Organe befallen und sehr selten auch zum Tode führen. (6)(8)(9)

2.2 Epidemiologie

MF ist eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,55/100.000 (10). Unter den primär kutanen Lymphomen, welche etwa 3,9% der Non-Hodgkin Lymphomen ausmachen, ist die MF mit rund 44% aber die häufigste Form (11)(8). MF tritt bevorzugt bei männlichen Erwachsenen im Verhältnis von M:F=1,6-2 :1 auf und weist ein Durchschnittsalter von 55-60 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf (8). In der Literatur lassen sich aber auch Fälle von Kindern und jungen Erwachsenen finden (12). Bei ethnologischen Untersuchungen in den USA zeigte sich, dass im Patientengut von an MF Erkrankten Kaukasier am häufigsten betroffen sind (70%), gefolgt von Afro-Amerikanern (14%), Hispanics (9%) und Asiaten (7%). (13)

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der Erkrankung ist bis heute nicht genau geklärt. Chemische Noxen, welche beispielsweise bei Arbeit in Glasereien, Töpfereien, der Keramikindustrie sowie mit Herbiziden auftreten, werden bezüglich der Ursache einer chron. Antigenstimulation kontrovers im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen von CTCLs diskutiert (23). Ebenso wird ein möglicher Zusammenhang der Erkrankung mit Kontakt-Allergien, Infektionen (Staph. aureus und assoziierte Toxine) sowie ein virales Geschehen insbesondere mit Epstein-Barr und Cytomegalievirus diskutiert (5). Diese Theorie wird durch die Tatsache erklärt, dass Keratinozyten in MF Läsionen verstärkt Toll-like-Rezeptoren (TLRs 2, 4 und 9) exprimieren (19), welche in Zusammenhang mit bakteriellen und/oder viralen Infektionen stehen. Ob eine bakterielle oder virale Infektion, welche meist in späten MF Manifestationen diagnostiziert wird, primär mit der Genese der Erkrankung selbst in Zusammenhang steht, oder ob sie sich möglicherweise sekundär als Co-Morbidität im Rahmen der fortschreitenden generellen Immunsuppression auf Reaktion der Th2-Verschiebung bei der fortgeschrittenen MF entwickelt, sei dahingestellt. Weiters steht eine Immunsuppression bzw. immunsuppressive Therapie bei beispielsweise Transplantations- und HIV Patienten im Verdacht, eine erhöhte Anfälligkeit für die Entwicklung von CTCLs zu verursachen. (20)(21)(22)

Von zentraler Bedeutung in der Pathogenese scheint jedenfalls eine chronische Entzündungsreaktion zu sein, welche möglicherweise von den oben genannten Faktoren verursacht wird.

Normalerweise bewirkt die immunologische Homöostase ein ständiges Ein- und Auswandern der Lymphozyten in der Haut. Diese Balance ist bei der MF gestört, wodurch es zu einer vermehrten Anhäufung von „skin-homing“ CD4+ T-Lymphozyten kommt. Dafür verantwortlich zeigt sich in erster Linie eine veränderte Mikro-Umgebung (microenvironment) in der Haut, welche sich auf dem Boden einer chronischen Entzündung entwickelt. Ob nun eine anhaltende dermal/epidermale Entzündungsreaktion unterschiedlichster Ursache an sich mit einer chronischen Chemokin- Freisetzung als körpereigene, chronische Antigenstimulation ausreicht, oder ob es körperfremder Antigene bedarf, die zur Dauerstimulation der T-Lymphozyten führen, ist bis heute nicht geklärt. Diese Dauerstimulation bewirkt

jedenfalls eine vermehrte Proliferation und erhöhte Zellteilungsrate der T-Zellen, welche durch jede weitere Zellteilung die Entstehung eines bösartigen Zellklons begünstigt. So kann es nach Jahren der Stimulation durch ein Antigen letztendlich zur Entstehung eines Lymphoms kommen.

In den Läsionen der MF finden sich dendritische Zellen, reaktive T-Zellen, Makrophagen, Mastzellen und Plasmazellen, welche maßgeblich an der Entwicklung der Erkrankung involviert sind. In der Frühform der Erkrankung dominiert das Bild einer verstärkten zellulären Immunantwort, es findet sich eine große Zahl an reaktiven CD8 positiven zytotoxischen T-Zellen, welche wahrscheinlich sekundär auf Reaktion der dendritischen Zellen einwandern (14) sowie FOXP3-positive regulatorische T-Zellen (Treg), welche möglicherweise via Suppression der malignen Zell-Proliferation den Verlauf der Erkrankung günstig beeinflussen (15). In den Läsionen einer fortgeschrittenen MF ist die Immunantwort in den betroffenen Hautarealen deutlich herabgesetzt, sowohl Treg wie auch zytotoxische T-Zellen findet man im Vergleich zu frühen Läsionen in stark reduzierter Zahl (16). Das lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass maligne T-Zellen einen regulatorischen und zytotoxischen T-Zell Phänotyp exprimieren, der eine reduzierte Immunantwort sowie die Apoptose der lokalen, gesunden Immunzellen bewirkt (14)(15). Zu diesem Zeitpunkt ist die anhaltende Stimulation der T-Lymphozyten nicht mehr von antigenpräsentierenden Zellen (APC) abhängig, sondern wird durch die malignen Zellen selbst unterhalten. So können die neoplastischen T-Zellen beispielsweise APC-Liganden selbst exprimieren, was sie nun praktisch selbst in einen Zustand der Dauer-Aktivierung versetzt. Es wurde nachgewiesen, dass die APC-Liganden B7 und CD40 sowie ihre T-Zell co-stimulierenden Liganden CD28 und CD40 in den Läsionen hochreguliert sind, was den selbst-stimulierenden Verlauf der Erkrankung unterstreicht. (17)(18)

Das Homing der T-Lymphozyten aus dem Blutstrom in die Epidermis wird vor allem durch folgende 2 Mechanismen erklärt: zum einen rekrutiert die Produktion von Chemokinen (CCL17, CCL22, CCL27, CXCL9, CXCL10, CXCL11) durch Keratinozyten, Makrophagen, reaktive und maligne T-Zellen und dendritische Zellen T-Lymphozyten aus dem Blut in die Epidermis (19)(20)(21), und zum anderen findet man auf den malignen T-Zellen die Expression eines spezifischen Rezeptors namens „cutaneous lymphocyte-associated antigen“ (CLA), welcher über die Bindung an

Endothelzellen über E-Selektin die Migration der T-Zellen aus den Blutgefäßen ins Gewebe bewirkt (22).(23)

2.4 Klinik

Klinisch zeichnet sich die MF durch ihren niedrig malignen, chronischen, indolenten Verlauf aus. Die Krankheit kann sich über Jahre bis Jahrzehnte hin erstrecken und verläuft üblicherweise in 3 Stadien, dem Patch-, Plaque- und Tumor - Stadium. Die klassische Form der Mycosis fungoides, laut WHO-EORTC als "Alibert-Bazin"-Typ MF bezeichnet, gilt als die häufigste Form der MF und charakterisiert sich durch ihren klassischen Verlauf in der zeitlich fortschreitenden Entwicklung von Patches, Plaques und Tumoren. Dabei gehen etwa 90% aller MF-PatientInnen in ihrer Krankheitsentwicklung nicht über das Patch Stadium hinaus (24) oder verbleiben Jahre bis Jahrzehnte in diesem Stadium. Weniger als 10% entwickeln eine Progression in ein höheres Stadium, welches selten auch zum Tod führen kann. Die drei Stadien können nacheinander oder auch gleichzeitig nebeneinander auftreten. (8)(4)

2.4.1 Patch Stadium:

Klinisch findet man in diesem Stadium entzündlich gerötete, pityriasiform - oder psoriasiform - schuppende, scharf begrenzte Herde, die teilweise mit Pruritus einhergehen. Diese Ekzem-ähnlichen Läsionen zeigen Zeichen einer zentralen Atrophie und treten vorwiegend an Sonnen-geschützten Arealen der Haut wie Stamm und den Innenseiten der proximalen Extremitäten auf. Anders als Erkrankungen wie Psoriasis, lichenoides Exanthem oder mykotische Infektionen zeichnen sich die Herde der MF im Patch-Stadium durch ihre Chronizität und relative Therapieresistenz gegenüber einer herkömmlichen entzündungshemmenden oder mykostatischen Therapie aus. (25)(26)

Histologisch ist das Patch Stadium oft schwer von einer chronisch-entzündlichen Hauterkrankung zu unterscheiden. Im Wesentlichen ist es durch das Auftreten von fokaler Parakeratose, Fibrose in der papillären Dermis, Ansiedelung von Lymphozyten in den unteren Schichten der Epidermis sowie der dermal-epidermalen Junctionszone gekennzeichnet. Auch eosinophile Granulozyten und Plasmazellen lassen sich in den

histologischen Präparaten finden. Den Lymphozyten kommt bei der frühen MF eine besondere Bedeutung zu: sie können als perivaskuläre und bandförmige Infiltrate in Erscheinung treten, sowie sich rund um Adnexen der Haut ansiedeln. Die Lymphozyten in der Epidermis sind dabei meist größer und stärker pleomorph als die Lymphozyten in der Dermis und finden sich auch vereinzelt oder clusterförmig in der Junktionszone. Das mögliche Auftreten von Halo-Zellen, intraepidermalen Lymphozyten mit einem klaren perinukleären Ring, kann in diesem Stadium in der Diagnose der MF wegweisend sein.(27)(8)(26)

Immunphänotypisch findet man bei den malignen Infiltratzellen vorwiegend CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻, CD30⁻ und selten auch CD8⁺ Zellen.(25)

2.4.2 Plaque Stadium

Das Plaque Stadium kann dem Patch Stadium folgen und zeichnet sich klinisch durch infiltrative, schuppige, scharf begrenzte rötlichbraune Plaques aus. Die Läsionen können sich aus vorbestehenden Patches heraus oder de novo entwickeln. Plaques zeigen die Tendenz zu konfluieren und können so Körperregionen großflächig befallen. Oft finden sich in den Plaques scharf begrenzte Inseln normaler Haut, sogenannte „nappes claires“. Die Herde sind scharf begrenzt, haben ein bizarres Erscheinungsbild und neigen zur Schuppung, Krustenbildung sowie Juckreiz. In diesem Stadium ist häufig die behaarte Kopfhaut mitbetroffen und es kann zu zunehmendem Haarausfall kommen. Auch können im Plaque Stadium bereits Lymphknotenschwellungen als Zeichen der Progression auftreten.(26)(25)

Histologisch ähnelt das Bild dem des Patch Stadiums, jedoch kommt es zu dichten bandförmigen Infiltraten im oberen Corium, welche sich vorwiegend aus Lymphozyten aber auch Histiozyten, Eosinophilen und Plasmazellen zusammensetzen. Auch zeigt sich ein auffälliger Epidermotropismus von Lymphozyten mit zerebriformen Kernen in der Epidermis, entweder in Form von Pautrier´schen-Mikroabszessen oder aufgereiht entlang der Basalmembran. In der papillären Dermis kann es zu zunehmender Fibrosierung kommen und in der Epidermis wird zumeist eine Hyperplasie beobachtet.(26)

2.4.3 Tumor Stadium

Das Tumor Stadium tritt häufig erst Jahre oder gar Jahrzehnte nach Erstdiagnose der Erkrankung auf und betrifft nur eine sehr geringe Anzahl der MF PatientInnen. In diesem Stadium treten vorwiegend Tumoren auf, aber meist finden sich ebenso Läsionen im Patch- sowie im Plaque Stadium auf dem Integument. Die Tumoren entwickeln sich typischerweise durch überschießendes vertikales Wachstum und haben das Aussehen von großen, rotbraunen oder blauroten schwammigen „fungoiden“ Knoten mit glatter Oberfläche, welche zu Ulzerationen neigen. Die Knoten können de novo auf vormals gesunder Haut auftreten oder sich aus bereits vorhandenen Läsionen früherer MF Stadien entwickeln. Als Prädilektionsstellen werden das Gesicht sowie Areale im Bereich von Körperfalten wie Axilla, Leistengegend, Ellenbeuge, Hals und die Region unterhalb der weiblichen Brust beschrieben.(26) In diesem Stadium findet man als Zeichen der Progression auch einen Befall der Lymphknoten, ebenso kann eine Organbeteiligung meist von Leber und Milz, aber auch von Lunge, Gastrointestinaltrakt und ZNS in diesem Stadium auftreten. Der Tod tritt in diesem fortgeschrittenen Stadium meist infolge von schweren, opportunistischen Infektionen ein. (26)(25)

Histologisch findet man in tumorösen Läsionen der MF ein diffuses noduläres Infiltrat bestehend aus Lymphozyten mit pleomorphen, hyperchromatischen Zellkernen und prominenten Nucleoli, welches die gesamte Dermis infiltriert. Das histologische Bild entspricht dem einer Transformation der primär kleinen bis mittelgroßen T-Lymphozyten in ein großzelliges T-Zell Lymphom. Der Epidermotropismus der Lymphozyten geht in diesem Stadium verloren und auch Pautrier´sche Mikroabszesse sind in der Regel nicht mehr nachweisbar. (26)

2.4.4 Klinische Stadieneinteilung nach ISCL/EORTC

Die klinische Stadieneinteilung der MF bzw. Sézary-Syndroms erfolgt nach der ISCL/EORTC-Revision der TNMB- Klassifikation (siehe Tabelle 1).

Kategorie	Definition
T: Haut	
T1	Patches, Papeln und Plaques < 10% der Hautoberfläche a.) Patches b.) Plaque ± Patches
T2	Patches, Papeln und Plaques > 10% der Hautoberfläche a.) Patches b.) Plaque ± Patches
T3	Ein oder mehrere Tumore (≥ 1cm)
T4	Erythrodermie (≥80% Körperoberfläche)
N: Lymphknoten	
N0	Klinisch keine Lymphknoten palpabel
N1	Palpable Lymphknoten; histologisch kein Anhalt für CTCL (NCILN ₀₋₂) a.) Klon negativ b.) Klon positiv
N2	Klinisch palpable Lymphknoten; histologisch Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCILN ₃) a.) Klon negativ b.) Klon positiv
N3	Palpable Lymphknoten; histologisch Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCILN ₄), Klon Positiv oder negativ
Nx	Klinisch abnormale Lymphknoten, keine histologische Bestätigung
B: peripheres Blut	
B0	Keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut (<5%) a.) Klon negativ b.) Klon positiv
B1	Atypische Lymphozyten im peripheren Blut (>5%) a.) Klon negativ b.) Klon positiv
B2	Hohe Tumormast (≥1.000/ml Sézary-Zellen mit positivem Klon)
M: viszerale Organe	
M0	Keine Beteiligung viszeraler Organe
M1	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung mit Organspezifisierung

Tabelle 1: ISCL/EORTC-Revision der TNMB- Klassifikation und Stadieneinteilung der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms

ISCL/EORTC 2007				
	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1 – 2	1,2	0	0,1
IIB	3	0 – 2	0	0,1
III	4	0 – 2	0	0,1
IIIA	4	0 – 2	0	0
IIIB	4	0 - 2	0	1
IVA1	1 – 4	0 – 2	0	2
IVA2	1 – 4	3	0	0 – 2
IVB	1 – 4	0 – 3	1	0 – 2

Tabelle 2: Stadieneinteilung der MF bzw. Sézary-Syndroms nach ISCL/EORTC 2007

2.5 Diagnose

Gerade bei der Frühform der Erkrankung fällt es oft schwer, diese von einer allgemeinen entzündlichen Hautirritation anderer Genese zu unterscheiden. Die Diagnose wird bei Verdacht auf MF in erster Linie klinisch mittels Inspektion des gesamten Integuments sowie aller Lymphknotenstationen gestellt. Mithilfe von histologischen, immunhistochemischen, molekularbiologischen und radiologischen Untersuchungen erfolgt sodann die Diagnosesicherung sowie ein exaktes Tumorstaging. Wichtiger Bestandteil der Diagnostik ist die Immunphänotypisierung, welche die T- von der B-Zellreihe abgrenzt und die Erfassung von T-Zell-Subpopulationen ermöglicht. Mittels des T-Zell-Rezeptor-Gen-Rearrangement kann auf molekularbiologischer Ebene der Nachweis einer Monoklonalität der T-Zell-Infiltrate erfolgen. Die FACS-Analyse kann bei Verdacht auf eine leukämische Verlaufsform der MF diagnostisch wegweisend sein. Eine zentrale Rolle in der Diagnostik spielt auch die Untersuchung der Lymphknoten, welche klinisch, radiologisch (Sonographie, CT, MRT) und histologisch durchgeführt wird und zur Diagnosesicherung bzw. zum Staging der MF beiträgt. Letztlich kann mithilfe einer Knochenmarksbiopsie der Befall des Knochenmarks beurteilt werden, was vor allem in einem weit fortgeschrittenen Stadium der MF von Bedeutung ist. (4)(25)(26)

Die International Society für Kutane Lymphome empfiehlt folgenden Algorithmus zur Diagnose der frühen Mycosis Fungoides (11):

Kriterium	Scoring System
Klinik Basis <ul style="list-style-type: none"> ▪ Persistierende und/oder progressive Patches/dünne Plaques Zusatz <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht-sonnenexponierte Lokalisation ▪ Variation in Größen/Form ▪ Poikilodermie 	2 Punkte für Basis plus zwei Zusatz-Kriterien 1 Punkt für Basis plus ein Zusatz-Kriterium
Histopathologie Basis <ul style="list-style-type: none"> ▪ Superfizielle lymphoide Infiltrate Zusatz <ul style="list-style-type: none"> ▪ Epidermotropismus ohne Spongiose ▪ Lymphoide Atypien 	2 Punkte für Basis plus zwei Zusatz-Kriterien 1 Punkt für Basis plus ein Zusatz-Kriterium
Molekularbiologie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klonales T-Zell-Rezeptor-Gen Rearrangement 	1 Punkt für Klonalität
Immunpathologie <ul style="list-style-type: none"> ▪ <50% CD2+, CD3+ und/oder CD5+ T-Zellen ▪ <10% CD7+ T-Zellen ▪ Epidermale/Dermale Diskordanz von CD2, CD3, CD5 oder CD7 	1 Punkt für ≥ 1 Kriterium

Table 3: Algorithmus zur Diagnose der frühen Mycosis Fungoides nach Empfehlung der Internationalen Society für Kutane Lymphome (11)

Sobald 4 Punkte erreicht werden, kann die Diagnose MF gestellt werden. Dabei ist es irrelevant, aus welcher Kombination von Kriterien (Klinik, Histopathologie, Molekularbiologie, Immunpathologie) die Punkte erreicht werden.(11)

2.6 Therapie

Die Behandlung der Mycosis fungoides erfolgt in Abhängigkeit der einzelnen Stadien. Trotz einer Vielzahl an Behandlungsmöglichkeiten gilt die Erkrankung heute aber als nicht heilbar. Vorrangiges Ziel der Behandlung der frühen Form der Erkrankung (Patch-Stadium) ist es, den Patienten so lange wie möglich in diesem frühen Stadium zu halten. Da beim Einsatz von aggressiven Therapien die Gefahr des Tumorenancement besteht, wird bei der frühen Mycosis fungoides in erster Linie eine aktiv abwartende Position eingenommen, dem sogenannten „watchful waiting“. Auch

wird den PatientInnen eine vermehrte Sonnenexposition zum Zweck einer Immunsuppression empfohlen. (25)(28)

2.6.1 Therapie der frühen Mycosis fungoides

Bei fortschreitender Krankheit der frühen Mycosis fungoides werden folgende Therapien mit den jeweils beschriebenen Wirkmechanismen eingesetzt:

Lokale Glukokortikoide

Lokale Glukokortikoide der Klasse III und IV finden aufgrund ihrer direkten Hemmung von Interleukin 1 und 2, welche vor allem Lymphozyten zu Wachstum und Reifung stimulieren, Anwendung. (28)(29)(30)

UVA-1 Therapie

Diese selektive Lichttherapie, welche ein UV-Spektrum von 340 – 400nm aufweist, entfaltet ihre anti-entzündliche Wirkung vor allem durch ihren allgemein immunmodulatorischen Effekt sowie durch die Induktion zur Apoptose von lymphozytären Entzündungszellen, vor allem der Subpopulation der T-Helferzellen. (28)(29)(30)

PUVA Therapie

Die kombinierte Therapie von Psoralen mit UVA-Strahlen wird seit den 1970'er Jahren aufgrund des guten Ansprechens und der zugleich geringen Nebenwirkungen bei MF Läsionen eingesetzt. Dabei wird die Haut vor der Belichtung mit UVA mittels eines Wirkstoffes aus der Gruppe der Psoralene lichtempfindlicher gemacht. Abhängig davon, nach welchem Muster die Haut befallen ist, kann Psoralen in Form einer Creme (Creme-PUVA), eines Bades (Bade-PUVA) oder systemisch in Form von Tabletten verabreicht werden. Dabei löst die PUVA-Therapie den programmierten Zelltod der entarteten Zellen sowie der begleitenden Entzündungszellen aus. Die PUVA-Therapie kann entweder als Monotherapie oder kombiniert mit dem stark antiproliferativ wirkenden Interferon α -2a oder mit Retinoiden angewandt werden. Bei Letzteren handelt es sich vorwiegend um den Wirkstoff Bexaroten, ein Retinoid der neuen Generation mit spezifischer Wirkung auf den RX-Rezeptor. Bexaroten kann hierbei sowohl lokal als Gel wie auch systemisch in Form von Weichkapseln zur Anwendung gebracht werden. (28)(29)(30)

UVB-Breit- und Schmalspektrum

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit der frühen Mycosis fungoides bietet sich in Form einer Bestrahlung mit UVB Breit- und Schmalspektrum an. Hierbei verhindert die durch die UVB Strahlen vermittelte Immunsuppression die T-Zell-abhängige Immunreaktion des Organismus. (28)(29)(30)

Lokale Chemotherapeutika

Auch Chemotherapeutika finden lokal in Form von Salben Anwendung: Vor allem die beiden alkylierenden Substanzen Carmustin und Mechlorethamin werden zu diesem Zweck verwendet. (28)(29)(30)

Interleukin-12

Experimentell kann im Stadium IA, IB und IIA auch eine Therapie mit rekombinantem Interleukin-12 (IL-12) erfolgen, welche bereits erste positive Ergebnisse zeigte. Indem IL-12 die Angiogenese und dadurch die Gefäßneubildung hemmt und darüber hinaus eine Immunantwort induziert, könnte es zukünftig vielversprechend in der Krebstherapie angewendet werden.(31)

2.6.2 Therapie der fortgeschrittenen Mycosis fungoides

Bei der fortgeschrittenen Mycosis fungoides kommen zusätzlich zu den obengenannten Therapien aggressivere Behandlungsmethoden zum Einsatz.

Systemische Chemotherapeutika

Chemotherapeutika werden in diesem Stadium systemisch appliziert, entweder als single- oder multiagent Therapie. Neben den Antimetaboliten Methotrexat und Gemcitabin werden auch die zytostatisch wirkenden Anthracycline Doxorubicin und Daunorubicin eingesetzt. Letztere führen durch Interkalation und Bildung von Radikalen zur direkten Störung der DNS-Strukturintegrität.

Auch das alkylierend wirkende Chlorambucil wird systemisch entweder alleine oder in Kombination mit Prednison eingesetzt.

Eine gängige Kombination bestehend aus den 3 Chemotherapeutika Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Oncovin (Vincristin) und dem synthetischen Glukokortikoid Prednison, kurz „CHOP“ genannt, kommt ebenfalls bei der fortgeschrittenen Mycosis fungoides zum Einsatz. (28)(29)(30)

Bestrahlung mit Röntgenstrahlen oder „schnellen Elektronen“

Neben der Chemotherapie wird auch die lokale Bestrahlung einzelner Herde mit Röntgenstrahlen oder „schnellen Elektronen“ angewandt. Letztere kann bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung auch auf eine Ganzkörperbestrahlung ausgedehnt werden. (28)(29)(30)

Extrakorporale Photopherese

Eine weitere Therapieoption besteht in der Anwendung der extrakorporalen Photopherese, bei welcher Leukozyten vom Blut abgetrennt, gezielt einer Photoimmuntherapie unterzogen und anschließend wieder dem Blut zugeführt werden. Dabei kommt es nicht nur zu einem direkten zytotoxisch/zytostatischen Effekt an den bestrahlten Zellen, sondern diese Therapie soll auch zu einem immunmodulatorischen Effekt am nicht-bestrahlten Immunsystem führen. Diese Therapie wird vor allem bei der erythrodermatischen Variante der MF und dem Sézary-Syndrom angewandt.(28)(29)(30)

Antikörpertherapie

Auch die Therapie mit einem monoklonalen Antikörper kann bei der fortgeschrittenen MF zur Anwendung kommen. Der Anti-CD52 Antikörper Alemtuzumab greift gezielt Glykoprotein-CD52 tragende Zellen wie B- und T-Lymphozyten an und führt zu deren Untergang. Auch Brentuximab-Vedotin, ein Antikörper gegen humanes CD30, welcher an das Zytostatikum Monomethylauristatin E gebunden ist, kann in speziellen Fällen eingesetzt werden. (28)(29)(30)

Knochenmarkstransplantation

Die einzige kurative Therapie stellt derzeit die Knochenmarkstransplantation dar. Sie ist jedoch bekanntermaßen durch die Suche nach einem geeigneten Spender sowie eine potenzielle Graft-versus-Host-Reaktion unterschiedlichen Schweregrades limitiert. (32)

Stadium	Empfohlene Therapie First line	Empfohlene Therapie Second line	Kommentar
IA	PUVA Steroide Klasse III-IV UVB-311nm	Topisches BCNU/Carmustin Mechlorethamin HCl 0,02 % Gel Bexarotengel Topische Immuntherapie (Imiquimod, Resiquimod)	Bei Jugendlichen mit umschriebener MF
Uniläs. MF, pagetoide Retikulose	Lokale Radiotherapie (RT)/ 30-36 Gy	Lokale Steroide Klasse III-IV PUVA-Creme	Diese Krankheitsbilder sind als besondere Präsentationsformen der MF im Stadium IA zu werten
IB-IIA	PUVA-Creme UVB-311	vgl. St. IA PUVA + IFN- α PUVA + orales Bexaroten Bexaroten Acitretin Lokale Radiotherapie Niedrig dosierte Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (12Gy)	
IIB	PUVA, ggf. kombiniert mit IFN- α , oralem Bexaroten und RT für Tumoren	Low-dose-MTX und lokale Radiotherapie für Tumoren Gemcitabin Pegyliertes, liposomales Doxorubicin Niedrig dosierte Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (12Gy) Brentuximab Vedotin Pralatrexat ggf. allogene Stammzellentransplantation	Viele dieser Substanzen sind in Deutschland/Europa für diese Indikation nicht zugelassen.
III*	PUVA/UVB-311nm, ggf. kombiniert mit IFN- α , Bexaroten Photopherese, ggf. kombiniert mit IFN- α , MTX, Bexaroten oder PUVA	Vgl. St. II B Alemtuzumab	Niedrigdosis-Therapie, nur bei Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom und ausschließlicher Blutbeteiligung
IVA	PUVA, ggf. kombiniert mit INF- α , Bexaroten RT für Tumoren	Vgl. St. II B	
IVB	PUVA, ggf. kombiniert mit INF- α , Bexaroten RT für Tumoren	Vgl. St. II B CHOP/CHOP-like Polychemotherapie Alemtuzumab Cladripin, Fludarabin, Cyclophosphamid	Ev. Erhaltungstherapie mit PUVA + INF- α /Bexaroten/MTX bei Erreichen einer Remission

Table 4: Stadienbasierte Therapieempfehlung der MF und MF-Sonderformen nach AWMF Leitlinien Register Nr. 032/027, Klasse S2k, Update 2016 (30)

3 Klinische Subtypen der Mycosis fungoides

Neben der klassischen Form der MF, wie bereits unter 2.4 Klinik beschrieben, kann man in der Literatur eine Vielzahl an unterschiedlichen Subtypen der Erkrankung finden. Sie unterscheiden sich vom klassischen Typ in ihren klinischen, histopathologischen und immunhistochemischen Eigenschaften. Auch hinsichtlich des Verlaufs und der Prognose gibt es Unterschiede. Laut der WHO-EORTC Klassifikation der kutanen Lymphome werden zur klassischen Form 3 weitere MF-Varianten bzw. Subtypen gezählt. Zu diesen zählen die „Follikulotrope MF“, die „Pagetoide Retikulose“ und die „Granulomatöse slack skin“. (8)

Nachdem sich diese Arbeit mit einer neuen Variante, der papulösen MF, befasst, welche nicht in die WHO-EORTC Klassifikation aufgenommen wurde, sollen an dieser Stelle auch noch weitere Varianten der MF beschrieben werden, welche ebenfalls nicht in der WHO-EORTC Klassifikation aufscheinen, zu denen in der Literatur aber eine Vielzahl an Dokumentationen existieren.

3.1 Follikulotrope MF

Diese Variante der MF, auch bekannt als „Follikuläre Muzinose“, tritt klinisch in Form von follikulär-gebundenen Papeln und erythematösen, verhärteten Plaques oder Tumoren in Erscheinung. In den Läsionen bzw. um die Läsionen herum findet man Merkmale einer Akne mit Komedonen, verstopften Follikeln oder gruppierten follikulären Papeln. Üblicherweise sind bei dieser Variante der MF auch Kopf und Hals betroffen. Dabei tritt häufig Haarausfall auf, gelegentlich auch Mucinorrhoe. Wegweisend in der Diagnostik einer follikulotropen MF (FMF) ist der Befall der Augenbrauen, wo man typischerweise infiltrierte Plaques assoziiert mit Alopezie findet.

Diese Variante der MF spricht üblicherweise weniger gut auf Therapien an und gehört im Unterschied zur klassischen Form der MF laut WHO/EORTS-Klassifikation zur Gruppe der Kutanen Lymphome mit einer mäßigen Prognose. Die follikulotrope MF geht meist mit starkem Juckreiz einher. Betroffen sind von dieser Variante vorwiegend Männer, aber auch Frauen, Kinder und Jugendliche können an der FMF erkranken. (8)(26)(33)

Histopathologisch findet man in den Läsionen atypische T-Lymphozyten, die sich typischerweise peri- und intrafollikulär anhäufen, also einen Pilotropismus bzw. Follikulotropismus erkennen lassen. Manchmal sind auch Schweißdrüsen von der Infiltration mit atypischen Lymphozyten betroffen. Auch muzinöse Ablagerungen lassen sich im epithelialen Bereich der Follikel häufig darstellen. Anders als bei der klassischen Form der MF zeigt diese Variante keinen ausgeprägten Epidermotropismus. Die Epidermis kann, muss bei der FMF aber nicht zwingend von atypischen T-Lymphozyten infiltriert sein. (34)

Immunhistochemisch gleicht die FMF weitgehend der klassischen MF, jedoch können bei dieser Variante der MF häufiger auch CD30⁺ Zellen nachgewiesen werden.(8)(34)

Dieser Variante der MF wird ein weiterer Subtyp der MF zugeordnet, die „Syringotrope MF“, auch bekannt als „syringolymphe Hyperplasie mit Alopezie“ oder „syringotropes kutanes T-Zell Lymphom“. Die syringotrope MF manifestiert sich in polyzyklischen Papeln, Patches und Plaques auf dem Stamm, den Extremitäten oder in generalisierter Form. Die Läsionen erscheinen erythematös und weisen oft eine rötlichbraune Hyperpigmentierung, Verhärtungen und stecknadelkopfgroße, infiltrierende Papeln, assoziiert mit follikulären Strukturen in oder um Plaques herum, auf. Zusätzlich wird oft eine Alopezie und Anhidrose innerhalb der Läsionen beschrieben. (34)

Diese Variante zeichnet sich durch eine variable Syringometaplasie der ekkrinen Drüsen mit ihren Ausführungsgängen in Form von kleinen bis großen, irregulären, epithelialen Komplexen aus. Diese Strukturen sind innerhalb der Dermis von dichten Infiltraten atypischer Lymphozyten umgeben.(26)

3.2 Hypopigmentierte MF

Diese Variante der MF ist sehr selten und betrifft vorwiegend männliche Patienten im Verhältnis von 1,2-2,8:1. Die meisten PatientInnen sind afrikanischer Abstammung bzw. weisen einen Hauttyp nach Fitzpatrick von 4-5 auf (26). Sie tritt gehäuft in jüngeren Lebensjahren auf und zeigt einen milderen Verlauf als die klassische Variante der MF (35). In den Läsionen können Melanozyten nachgewiesen werden, für die Depigmentierung der Läsionen wird in erster Linie eine Herabsetzung des

Tyrosin Kinase Rezeptors CD117 verantwortlich gemacht, möglicherweise verursacht durch den zytotoxischen Effekt von den in großer Zahl vorhandenen CD8⁺ Zellen.(36)(37)(38)

Histopathologisch findet man wie bei der klassischen MF einen stark ausgeprägten Epidermotropismus. In den Läsionen kann man atypische Lymphozyten entweder einzeln, in Clustern angeordnet oder rund um Gefäße und Hautanhangsgebilde finden. Auch fokale Parakeratosen werden beschrieben sowie vereinzelte dyskeratotische Keratinozyten und Spongiose (37). Anders als bei der klassischen MF findet man in den Infiltraten der hypopigmentierten MF vorwiegend CD8⁺ Zellen während die Anzahl von CD7⁺ Zellen erniedrigt ist. Pautrier'sche Microabszesse sowie CD30⁺ Zellen werden nur sehr selten nachgewiesen.(36)(39)

3.3 Pagetoide Retikulose (Woringer-Kolopp Disease)

Diese Variante der MF manifestiert sich in meist solitären, erythematösen, schuppigen oder verrucösen Patches und Plaques vorwiegend an den distalen Extremitäten oder Akren (27). Die Läsion zeichnet sich durch ein schmerzloses, langsames Wachstum, verursacht durch proliferierende atypische T-Zellen, aus. Nach lokaler Behandlung mittels Exzision oder Bestrahlung kommt es bei den PatientInnen oft zu einem langen symptomfreien Intervall. Rezidive können aber auftreten genauso wie die Entwicklung hin zu disseminierten Läsionen, welche auch unter dem Namen „Ketrion-Goodman Disease“ bekannt ist. (8)

Typisch für die pagetoide Retikulose (PR) ist ein dichtes, intraepidermales, lymphoides Infiltrat, welches mit einer variablen Akanthose und Hyperkeratose einhergeht. Ein pagetoider Epidermotropismus von atypischen Lymphozyten lässt sich darstellen, anders als bei der klassischen MF fehlt hier die Ausprägung einer Eosinophilie aber weitgehend. Die atypischen Lymphozyten beinhalten reichlich klares Zytoplasma und weisen mittelgroße bis große Nuclei auf, welche hyperchrom und cerebriform erscheinen können. In der Dermis lassen sich nur wenige atypische Zellen nachweisen, wohingegen im Corium reife Lymphozyten und Histiozyten zu finden sind. Immunologisch findet man in den Läsionen vorwiegend CD4⁺ T-Zellen, aber auch Zellen vom CD8⁺ und CD4⁻/CD8⁻ Phänotyp lassen sich nachweisen.

Ebenso können in den Läsionen auch CD30⁺ Infiltrate dargestellt werden.
(40)(41)(42)

3.4 Granulomatöses Slack Skin Syndrom (GSSS)

Diese sehr seltene Variante der MF betrifft im Gegensatz zur klassischen MF bevorzugt jüngere PatientInnen und davon mehr weibliche als männliche Individuen. GSSS tritt klinisch mit großen erythematösen Plaques sowie mit der Bildung von faltigen und schlaffen Hautveränderungen vor allem im Bereich von großen Körperfalten und Beugen in Erscheinung. GSSS zeigt einen schmerzlosen Verlauf und neigt zu Regression nach lokaler Exzision. Auch ist eine Assoziation der GSSS mit der klassischen MF sowie mit Hodgkin Lymphomen bekannt. Histologisch findet man ein diffus granulomatöses, entzündliches Infiltrat von atypischen T-Zellen, Histiozyten und multinukleären Riesenzellen vor, welches sich über die gesamte Dermis und manchmal auch die Subcutis erstreckt. Die T-Zellen weisen hyperchrome, unregelmäßige Nuklei von pleomorphem Charakter auf. Auch zeigt sich in den Läsionen ein massiver Rückgang oder auch totaler Verlust von elastischen Fasern. Den intraläsional vorhandenen Riesenzellen kommt eine besondere Bedeutung zu. Sie zeigen sich zum einen dafür verantwortlich, die elastische Fasern zu zerstören indem sie Elastophagozytose betreiben, und zum anderen nehmen sie durch Phagozytose und Emperipolesis T-Lymphozyten auf. Die Epidermis kann kleine atypische T-Lymphozyten aufweisen, einen typischen Epidermotropismus sowie Pautrier'sche Mikroabszesse findet man hingegen normalerweise nicht. Immunhistochemisch weisen die atypischen T-Zellen einen CD3⁺, CD4⁺ und CD8⁻ Phänotyp auf.(26)(8)(29)(43)

3.5 Granulomatöse MF (GMF)

Die granulomatöse MF wird als histopathologische Variante der MF definiert, welche sarkoidale Granulome aufweist, sie gilt als die häufigste Form von granulomatösen CTCLs. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose liegt bei 48 (44) bzw. 56 (45) Jahren, weist aber eine breite Streuung auf (20-83 Jahre)(44). Auch wird diese Variante der MF bereits im Kindesalter beschrieben (26). Die Krankheit manifestiert sich in erster

Linie an den Extremitäten sowie am Stamm, kann aber auch an Hals, Gesicht und Kopfhaut auftreten, wo in wenigen Fällen auch eine Alopezie beobachtet wurde (45). Klinisch findet man bei der GMF Patches, Papeln und Plaques, teilweise mit hyperkeratotischen Eigenschaften. Die GMF kann auch Ähnlichkeiten zu Granuloma anulare Läsionen aufweisen. Bei Progression der Erkrankung werden Knoten, Tumoren und Erythrodermie beschrieben. Im Gegensatz zum GSSS, welches einige Überschneidungen mit der GMF aufweist, findet man bei der GMF niemals faltige, schlaffe Haut (45). Auch extrakutane Manifestationen der GMF werden in der Literatur beschrieben, sie umfassen vorwiegend Lymphknoten aber auch das Blut. Mehr als die Hälfte der PatientInnen klagt über Juckreiz, etwa ein Viertel gibt auch Schmerzen an (45).

Histologisch findet man ein lichenoides und perivaskuläres Infiltrat von vorwiegend kleinen- bis mittelgroßen, atypischen Lymphozyten. Auch perifollikulär und follikulär können sich atypische Lymphozyten ansiedeln. Weitere Zellen in den Läsionen umfassen Eosinophile, Histiozyten und mehrkernige Riesenzellen. Ein Epidermotropismus ist zwar oft vorhanden, jedoch nicht so ausgeprägt wie bei der klassischen MF. Typischerweise findet man bei der GMF organisierte Granulome bestehend aus Aggregaten von Histiozyten in sarkoidalen Mustern, welche sich hauptsächlich rund um Gefäße befinden (44). Im Unterschied zum GSSS lassen sich bei der GMF in Relation nur wenige Riesenzellen und Plasmazellen nachweisen, die typische Elastolyse und Elastophagozytose wie beim GSSS ist bei der GMF äußerst selten.(45)

Immunphänotypisch findet man vorwiegend einen CD4⁺/CD8⁻ Typ vor. Das Verhältnis von CD4:CD8 variiert sehr stark, man findet hier ein Verhältnis von 1:6 bis 20:1 (45).

3.6 Bullöse MF

Die Bullöse MF zeichnet sich durch vesikulo-bullöse Läsionen aus, welche gleichzeitig mit Patches, Plaques und Tumoren auftreten können, oder aber de novo als Erstmanifestation der Erkrankung in Erscheinung treten. Zweiteres ist jedoch wesentlich seltener der Fall (46). Die Blasen zeigen für gewöhnlich ein multiples Auftreten und können in ihrer Konsistenz schlaff bis fest sein. Sie können sich sowohl auf gesunder Haut wie auch aus bereits bestehenden MF Läsionen entwickeln und

zeigen dabei meist eine generalisierte Verteilung an Rumpf und Extremitäten. Frauen und Männer sind von diesem Subtyp der MF gleichermaßen betroffen und erkranken durchschnittlich im 66. Lebensjahr an der Erkrankung. Bisher wurde nur von weißen und asiatischen PatientInnen berichtet. Die Prognose einer MF ändert sich drastisch, sobald Blasen in Erscheinung treten. So beträgt die Mortalität ein Jahr nach Auftreten von Blasen bereits 50%. (46)(47)

Histopathologisch und immunhistologisch ähnelt die bullöse MF jener der klassischen Form. Die Infiltrate von atypischen T-Zellen zeigen ein monoklonales Rearrangement des T-Zell-Rezeptors, ein Epidermotropismus sowie Pautrier'sche Mikroabszesse sind vorhanden.(46)

Differentialdiagnostisch ist die bullöse MF von einer akuten Kontaktdermatitis, Dermatitis herpetiformis, einem Pemphigus vulgaris, bullösen Pemphigoid und einem Arthropoden-Befall abzugrenzen, was durch direkte und indirekte Immunfluoreszenz-Techniken möglich ist. Die lineare IgA Dermatose, eine seltene, sehr heterogene, chronische, autoimmunologische, vesikulo-bullöse Dermatose mit linearer IgA- und C3-Ablagerung an der dermo-epidermalen Junctionszone stellt hinsichtlich der bullösen MF auch eine besondere Differentialdiagnose dar.

3.7 Interstitielle MF

Diese seltene Form der MF befällt üblicherweise den Stamm und die proximalen Extremitäten in Form von Patches, Plaques und Tumoren. Auch Erythrodermie, verruköse Plaques, Plaques ähnlich wie bei Acanthosis nigricans und Läsionen, die einer perioralen Dermatitis gleichen, werden in der Literatur beschrieben.(48)(49) Differentialdiagnostisch muss die Erkrankung von der interstitiellen Form eines Granuloma anulare sowie der inflammatorischen Morphea abgegrenzt werden (50).

Histopathologisch findet man in den Läsionen interstitielle, dermale Infiltrate von Lymphozyten, welche nur selten und nur minimale Atypien aufweisen, sowie wenigen Histiozyten. Wie bei der klassischen Form der MF weisen die Lymphozyten einen Epidermotropismus auf. Bei der interstitiellen Variante ist dagegen anders, dass vermehrt dermale Mucinablagerungen sowie rund um Gefäße Spalten von frei beweglichen Kollagenfasern zu finden sind. Auch Pautrier'sche Mikroabszesse,

lichenoide Infiltrate sowie eine Fibrose der papillären Dermis findet man bei dieser Variante eher selten.(51)

Immunhistochemisch ist insbesondere die Abgrenzung von der interstitiellen Form einer Granuloma annulare Läsion von Bedeutung, wo das Verhältnis von CD3/CD5 zu CD68/CD163, umgekehrt zur interstitiellen Variante, sehr stark in Richtung CD68/CD163 verschoben ist (51).

3.8 Poikilodermatische MF

Diese Variante der MF ist auch unter dem Namen Poikiloderma atrophicans vasculare bekannt und befällt vor allem den Stamm und die Gelenksbeugen. Sie zeichnet sich durch dunkelrote, bräunliche Plaques aus, welche eine Schuppung, Atrophie sowie Hypo- und Hyperpigmentation und Teleangiektasien aufweisen. Die PatientInnen erkranken meist früher an dieser Variante der MF, als es bei der klassischen Form der Fall ist. Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose liegt bei 44 Jahren, wobei die PatientInnen zumeist schon etwa 10 Jahre davor an suspekten Hautausschlägen leiden. Studien zeigen auch, dass diese Variante der MF bei etwa 18% der betroffenen PatientInnen gemeinsam mit einer Lymphomatoiden Papulose auftritt.(52)

Histopathologisch findet man epidermale Atrophien, Veränderungen der Vakuolen in der dermal-epidermalen Junktionszone und lichenoide Infiltrate von neoplastischen Lymphozyten mit Epidermotropismus. Auch lassen sich Pigment-Dysbalancen, basale hydropische Degenerationen, Gefäße im Zuge der Teleangiektasien und die Apoptose von Keratinozyten nachweisen. Ansonsten ähneln die Läsionen histopathologisch jenen des Patch-Stadiums der klassischen MF mit der Einschränkung, dass kaum Pautrier'sche Mikroabszesse zu finden sind. Auch ist in den Läsionen eine erhöhte Anzahl von atypischen CD4⁻/CD8⁺ Lymphozyten zu finden.(52)

3.9 MF und eruptive Epidermoid-Zysten

Zusätzlich zu Läsionen im Patch- und Plaque-Stadium geht diese Variante der MF mit einem Auftreten von Komedonen, Zysten und follikulären Eruptionen einher. Dabei können große, entzündliche Epidermoidzysten klinisch Läsionen von MF im Tumor-Stadium ähneln.

Histopathologisch findet man in der Zystenwand ein dichtes, bandförmiges, mononukleäres Zellinfiltrat, in welchem sich unter anderem auch Ansammlungen von Lymphozyten unterschiedlicher Größe befinden. Eine Destruktion von zystisch erweiterten Haarfollikeln wird ebenso beobachtet. Der Inhalt der Zysten besteht aus orthokeratotischem Keratin und wird von mehreren Schichten Plattenepithel umgeben. Die Läsionen in Patch- und Plaque-Stadium gleichen histopathologisch jenen der klassischen MF. Immunhistochemisch entsprechen die Lymphozyten dem Phänotyp der T-Helferzellen (CD4⁺/CD8⁻).

Bei dieser klinischen Variante wird kontroversiell diskutiert, ob die Zystenbildung ursächlich mit einer mechanischen Blockade durch akkumulierte Lymphozyten im Bereich der ekkrinen epithelialen Strukturen in Zusammenhang steht oder aber durch die systemischen bzw. lokalen Therapeutika zur Behandlung der MF (PUVA, Radiotherapie, Photochemotherapie oder andere komedogene Medikamente) sekundär ausgelöst wird.(26)(53)(54)

3.10 MF der Handflächen und Fußsohlen

Diese Variante der MF, auch „MF palmaris et plantaris“ genannt, ist selten und zeichnet sich durch ihren indolenten Verlauf und die Limitierung auf bestimmte Körperareale aus. Das Besondere an dieser Variante ist, dass sich die Läsionen nur auf Handflächen und Fußsohlen, mit Ausdehnungen auf maximal Handgelenk, Fuß und Finger, befinden, der restliche Körper dabei aber frei von pathologischen Hautveränderungen der MF ist.

Klinisch imponieren die Veränderungen als anuläre, hyperpigmentierte Patches und Plaques, als Tumoren, Pusteln, verruköse Veränderungen, Ulzerationen sowie Dystrophie der Nägel. Die Läsionen bleiben üblicherweise auf die Areale begrenzt, in denen sie erstmals auftraten und neigen nicht oder nur minimal zur Ausbreitung.(55)(56)(26)

3.11 Solitäre MF

Diese Variante der MF, auch bezeichnet als „kutanes T-Zell Pseudolymphom“ manifestiert sich als solitärer Patch, Plaque oder Knoten, welcher histopathologisch

der MF zuzuordnen ist. Die solitäre MF weist eine gute Prognose auf und befällt üblicherweise den Stamm und die oberen Extremitäten. Auch wird von Läsionen im Bereich der Inguinal-Region berichtet.

Histopathologisch entsprechen die Läsionen jenen der klassischen MF mit bandförmigen Infiltraten in der oberen Dermis sowie solitären Lymphozyten mit Epidermotropismus. Atypische Lymphozyten werden bei dieser Variante der MF selten beobachtet.

Immunhistologisch dominieren CD3⁺ T-Lymphozyten sowie Cluster von CD20⁺ B-Zellen. Auch von einem geringen Anteil an CD8⁺ T-Zellen wird berichtet.

Die wichtigste Differenzialdiagnose stellt die pagetoide Retikulose dar, welche wie die solitäre MF auch in Form von einzelnen Läsionen in Erscheinung treten kann. Wie bereits in Kapitel 3.3 **Pagetoide Retikulose (Woringer-Kolopp Disease)** berichtet, weist die pagetoide Retikulose jedoch charakteristische histologische Merkmale auf, allen voran das Auftreten von pagetoiden Zellen, welche sie von der solitären MF unterscheiden.(57)(58)(26)

3.12 Anetodermische MF

Die anetodermische MF zeichnet sich durch einen Verlust von elastischem Gewebe in der Dermis aus und tritt klinisch in Form von multiplen ovalen Läsionen oder atrophischen Plaques mit faltiger Oberfläche in Erscheinung. Diese Variante der MF kann primär auf ursprünglich gesunder Haut auftreten, oder sich aber im Zuge einer klassischen MF Erkrankung auch sekundär entwickeln. In der Literatur wird von Fällen berichtet, bei denen sich auf ursprünglichen Läsionen im Plaque-Stadium sekundär anetodermische Veränderungen manifestierten.

Histopathologisch findet man in den Läsionen bandförmige Infiltrate mit kleinen Lymphozyten vom Typ der T-Helferzellen im Bereich der papillären Dermis. Auch einige Histiocyten und multinukleäre Riesenzellen finden sich innerhalb der Infiltrate. Ein nahezu vollständiger Verlust von elastischen Fasern in der Dermis ist histologisch nachweisbar, eine Elastophagozytose, wie sie typisch beim granulomatösen slack skin Syndrom ist, findet man bei dieser Variante aber nur fokal und selten.(59)(26)

3.13 Ichthyosiforme MF

Die ichthyosiforme MF ist eine seltene Variante der MF und tritt mit einer Häufigkeit von etwa 1,8% unter den MF Erkrankten auf (60). Sie zeigt einen indolenten Verlauf und tritt häufig begleitet von komedo-artigen Veränderungen sowie folliculären keratotischen Papeln auf. Ausgedehnte ichthyosiforme Veränderungen, die oft von starkem Juckreiz begleitet sind, befallen vor allem die Extremitäten, können aber den ganzen Körper umfassen (26).

Grundsätzlich ist diese Variante der MF dadurch charakterisiert, dass sie ausschließlich in Form von ichthyosiformen Veränderungen auftritt. Allerdings wurde auch von Fällen berichtet, bei welchen diese Läsionen als paraneoplastische Manifestationen aus einer klassischen MF hervorgingen.(61)

Histopathologisch zeigen die ichthyosen Läsionen kompakte Orthokeratosen, Hypogranulose und bandförmige epidermotrope Infiltrate bestehend aus kleinen cerebriformen Lymphozyten in der oberen Dermis. Im Bereich der folliculären Papeln sind die Ostien der Haarfollikel aufgrund der Hyperkeratose durch Hornlamellen verstopft und weisen zystische Erweiterungen auf. Das folliculäre Epithel ist dabei von neoplastischen Lymphozyten infiltriert, Mucinablagerungen sind in diesem Bereich aber nicht zu finden.(61)

3.14 Invisible MF

Von dieser Variante der MF sind bisher nur 5 dokumentierte Fälle in der Literatur zu finden. Sie zeichnet sich durch das Auftreten von chronischem Juckreiz vor allem bei älteren Menschen aus. Gleichzeitig sind aber keine sichtbaren Läsionen auf dem Integument zu finden. Alleine eine Biopsie führt zur Diagnose.

Histopathologisch findet man auf klinisch normal erscheinender Haut diskrete perivaskuläre Infiltrate von Lymphozyten in der Dermis und intraepidermal fokale Anhäufungen von atypischen Lymphozyten, welche einen zellulären Pleomorphismus sowie mittelgroße, zerebriforme Nuklei aufweisen.

Immunhistochemisch entsprechen die Zellen einem CD3+, CD4+,CD1 1a+, CD30- und CD103- Phänotyp.(26)(62)(63)

3.15 Pustuläre MF

Diese Variante der MF tritt klinisch in Form von Vesikeln und Pusteln in Erscheinung, welche sich nach einigen Jahren zu infiltrierenden Plaques entwickeln. Es wird auch von PatientInnen berichtet, welche die Läsionen nur auf den palmo-plantaren Regionen aufwiesen, andere wiederum erkrankten an einer generalisierten Form.

Histopathologisch zeigen sich subcorneale Pusteln mit charakteristischen Zellen sowie bandförmige Infiltrate von atypischen mononukleären Zellen mit hyperchromatischem Zellkern. Auch Pautrier'sche Mikroabszesse und ein Epidermotropismus der T-Lymphozyten lassen sich nachweisen. Das Verhältnis der entzündlichen Zellen zu neoplastischen Zellen ist variabel, wobei die entzündlichen Zellen die neoplastischen an Zahl durchaus übertreffen können. Bei dieser Variante der MF spielt möglicherweise das Chemokin IL-8 in der Pathogenese der Erkrankung eine Rolle.(61)(64)(65)

3.16 Verruköse MF

Die verruköse MF ist eine sehr seltene Variante der MF. Juckende, verruköse Veränderungen treten bevorzugt an den Akren auf, können aber auch auf dem übrigen Körper gefunden werden. Auch können neben den verrukösen Läsionen die typischen Erscheinungsbilder einer klassischen MF auftreten.(66)

Histopathologisch zeigen die verrukösen Plaques typische Merkmale der MF wie die bandförmigen, perivaskulären Infiltrate mit atypischen Lymphozyten in der papillären Dermis aber auch eine fokale Bildung von Vakuolen sowie Spongiose mit Exozytose (26).

3.17 Sézary-Syndrom

Lange Zeit war nicht genau geklärt, ob das Sézary-Syndrom eine erythrodermische, leukämische Variante der MF darstellt oder ob es sich hierbei um eine eigenständige Erkrankung handelt. Jüngere molekulargenetische Studien zeigen aber, dass unter einer erythrodermischen, leukämischen MF und dem Sézary-Syndrom tatsächlich zwei unterschiedliche Erkrankungen zu verstehen sind (67). Auch die WHO-EORTC Klassifikation primär kutaner Lymphome weist das Sézary-Syndrom als eigenständige Krankheit aus (8). So zeigen die Sézary-Zellen im Unterschied zur MF keinen ausgeprägten Epidermotropismus, weisen Eigenschaften für Lymphknoten wie CCR7 und L-Selectin auf, exprimieren CD27 und entsprechen so eher zentralen Memory-T-Zellen. Allerdings ist bis heute nicht genau geklärt, ob ein Sézary-Syndrom, welches de novo entsteht, mit einem Sézary-Syndrom gleichzustellen ist, welches sich aus einer vorbestehenden MF heraus entwickelt.(28)

Generell versteht man unter dem Sézary-Syndrom eine leukämische Variante von CTCLs, welche mit chronischer Erythrodermie, generalisierter Lymphadenopathie und zirkulierenden atypischen T-Lymphozyten einhergeht. Charakteristisch für diese sogenannten „Sézary-“ bzw. „Lutzner-Zellen“ ist ihr zerebriformer Zellkern, welcher durch seine Größe und sein eingekerbtes, gelapptes Aussehen auffällt. Klinisch können sich die PatientInnen mit Erythrodermie, Lymphadenopathie, schwerer diffuser Alopezie, Onychodystrophie, palmo-plantarer Hyperkeratose sowie generalisiertem Pruritus präsentieren. Die zunächst histologisch unspezifische Lymphadenopathie führt im Verlauf der Erkrankung zur Destruktion der Architektur der Lymphknoten durch die atypischen Zellen. Als beweisend für die Diagnose eines Sézary-Syndroms gilt eine Anzahl von > 1000 Sézary-Zellen/mm³ Blut sowie der Nachweis eines atypischen T-Zell-Klons im Blut. Das Sézary-Syndrom weist eine deutlich schlechtere Prognose auf als die MF.(68)

3.18 Papulöse MF

Siehe Kapitel 4

4 Die Papulöse MF

4.1 Allgemeines

Die Papulöse MF wurde erstmals im Jahr 2005 von Kodama et al. (3) als neue Variante der MF beschrieben. Wie in Tabelle 4 erläutert, lassen sich seit damals noch andere Arbeiten finden, in denen weitere Fälle dieser Variante beschrieben werden. Insgesamt wurden bis heute 17 PatientInnen mit diesem Krankheitsbild publiziert.

Nr.	Jahr	Referenz	Alter ED	Geschlecht	Follow-up (Monate)	Entwicklung der PMF
1	2005	Kodama et al.(3)	57	M	222	gesund
2			58	F	51	Papeln
3			57	F	126	gesund
4			41	M	133	Papeln u Plaques
5			59	M	24	min. Papeln
6			61	M	74	gesund
7	2007	Uddin et al.(69)	31	F	10	gesund
8	2010	Martorell-Calatayud et al. (70)	50	F	18	gesund
9			45	F	36	gesund
10	2011	Liu Z-H et al.(71)	27	M	5	gesund
11	2011	Neri et al. (72)	47	F	60	gesund
12	2013	Noe et al. (73)	83	F	49	min.Papeln
13			65	F	28	Papeln u Plaques
14	2013	Brajon et al.(74)	63	M	n.b.	Papeln
15	2014	Santamarina-Albertos et al. (75)	55	M	18	gesund
16	2015	Balta et al. (76)	35	M	10	gesund
17	2016	Kim S-J, et al. (77)	73	M	36	gesund

Tabelle 5: Publierte Fälle der papulösen MF

Im Gegensatz zur klassischen MF tritt die papulöse Variante klinisch in Form von erythematösen Papeln in der Größe von 1-10 mm als Erstmanifestation der Erkrankung auf. Die Läsionen sind vor allem am Stamm und den Extremitäten lokalisiert und können mit Juckreiz einhergehen. Die Papeln persistieren und weisen keine spontane Remission auf. Sie ulzerieren und verkrusten auch nicht. Histopathologisch zeigen die Papeln die charakteristischen Eigenschaften einer MF und waren bisher alle CD30 negativ. Die Erkrankung betraf bisher ausschließlich Menschen im Erwachsenenalter, der/die jüngste PatientIn war bei Erstdiagnose 27 Jahre alt, der/die Älteste 83, das Durchschnittsalter betrug 53,4 Jahre. Die Geschlechterverteilung war mit bisher 8 weiblichen und 9 männlichen PatientInnen

etwas in Richtung der Männer verschoben. Die papulöse MF gilt bisher als frühe Manifestation einer MF mit ähnlich guter Prognose wie die MF im Patch Stadium.
(3)(69)(70)(71)(76)



Abbildung 1: Erythematöse Papeln bei papulöser MF.



Abbildung 2: Kleinpapulöse Hautveränderungen bei papulöser MF.

Differenzialdiagnostisch muss neben der follikulotropen MF und der Pityriasis lichenoides vor allem die lymphomatoide Papulose Typ B (LyP-B) in Betracht gezogen werden, welche in Bezug auf die papulöse MF sowohl klinisch wie auch histopathologisch viele Gemeinsamkeiten aufweist. Beide Erkrankungen manifestieren sich klinisch in Form von Papeln und weisen histologisch lichenoiden Infiltrate von kleinen bis mittelgroßen T-Lymphozyten mit Epidermotropismus auf. Ebenso kann in beiden Erkrankungen eine Klonalität der Zellen nachgewiesen

werden. Im Unterschied zur papulösen MF neigen die Papeln der LyP-B aber zur spontanen Remission sowie Ulzeration und können fallweise auch CD30 positiv sein (73). Differenzialdiagnostisch erschwerend kommt zu den vielen Gemeinsamkeiten außerdem hinzu, dass beide Erkrankungen gleichzeitig auftreten können oder dass die eine der anderen vorausgehen kann. Es wird berichtet, dass nicht weniger als 39% der PatientInnen mit LyP-B auch an MF leiden (78).

	Papulöse MF	LyP-B
Klinik	<ul style="list-style-type: none"> ○ Persistierende Papeln, die sich zu Patches und Plaques entwickeln können 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Spontane Regression, variable Ulzeration oder Verkrustung
Pathologie	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lichenoide Infiltrate ○ Pautrier´sche Mikroabszesse ○ Epidermotrope Lymphozyten mit großen Nuclei ○ CD30- 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zwiebelschalenartige oder lichenoid Infiltrate ○ Epidermotropismus von pleomorphen, generell kleinen bis mittelgroßen Lymphozyten ○ CD30-/+
Prognose	<ul style="list-style-type: none"> ○ Gleich wie MF im Patch-Stadium 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Chronisch rezidivierend und remittierend, gegebenenfalls in Assoziation mit einer MF
Verlauf	<ul style="list-style-type: none"> ○ Persistierend 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zu- und abnehmend

Tabelle 6: Die Papulöse MF im Vergleich zur LyP-B nach Noe et al. (61)

4.2 Langzeit follow-up der papulösen MF

4.2.1 Langzeit follow-up der von Kodama et al. 2005 (3) publizierten Fälle der papulösen MF

4.2.1.1 Fall 1

Ein Patient im Alter von 57 Jahren wurde aufgrund von persistierenden erythematösen Papeln am Stamm auf der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz vorstellig. Die Papeln wiesen unterschiedliche Größen von 2-3 bzw. 8-9 mm Durchmesser auf und zeigten in der Vorgeschichte keine spontane Besserung. Zum damaligen Zeitpunkt nahm der Patient keine Medikamente ein, auch war beim Patienten bis zu diesem Zeitpunkt eine Erkrankung an MF nicht bekannt. Eine Biopsie mit darauffolgender histologischer und immunhistochemischer Abklärung führte schließlich zur Diagnose einer papulösen Erstmanifestation von Mycosis fungoides. Der Patient erhielt eine PUVA Therapie woraufhin die Papeln verschwanden und im weiteren follow-up auch nicht wieder auftraten. (3)

In weiterer Folge erkrankte der Patient an einem nicht operablen Plattenepithelkarzinom der Lunge. Der Patient erlag schließlich im Alter von 76 Jahren, 246 Monate nach Erstdiagnose der Mycosis fungoides, einem Bronchuskarzinom mit zerebralen Metastasen, ohne davor je wieder an einem Rezidiv der MF erkrankt zu sein.

4.2.1.2 Fall 2

Eine Patientin im Alter von 58 Jahren wurde mit seit 2 Jahren bestehenden erythematösen Papeln am Stamm und den oberen Extremitäten vorstellig. Eine histologische Abklärung von 2 Läsionen beschrieb ein umschriebenes, oberflächliches Infiltrat von kleinen und mittelgroßen pleomorphen Lymphozyten mit Epidermotropismus. Die weiters durchgeführte Immunhistologie identifizierte Lymphozyten vom $\alpha\delta/\delta\beta\delta^+$ CD4⁺ Phänotyp, welche CD30 negativ waren. Auch eine molekulare Analyse des TCR- γ/δ Gen Rearrangement wurde durchgeführt und zeigte eine monoklonale Bande. Die Patientin erhielt eine PUVA Therapie, woraufhin eine partielle Regression erzielt werden konnte. (3)



Abbildung 3: Patientin Nr.2, 15 Jahre nach ED.

Im weiteren Verlauf weiteten sich die Hautveränderungen auf die unteren Extremitäten aus, woraufhin sich die Patientin über einen Zeitraum von 39 Monaten hinweg 30 Zyklen einer ECP Therapie unterzog. Nach anfänglicher deutlicher Besserung während der Therapie kam es aber einige Monate später erneut zu einer massiven Verschlechterung des Hautbildes, erstmals war nun auch der Kopf mit starker Schuppung betroffen. Es folgten eine UVB 311nm Therapie sowie die Gabe von systemischen Steroiden. In weiterer Folge unterzog sich die Patientin erneut einer PUVA-Therapie, welche diesmal zeitgleich mit Bexaroten für 14 Monate zur Anwendung kam.

Danach wurde die Medikation auf Methotrexat umgestellt, welches die Patientin, aufdosiert auf 10mg sc 1x pro Woche, für 9 Monate erhielt. Zeitgleich konnte nun erstmals, 9 Jahre nach Erstdiagnose, eine monoklonale T-Zell Population im Blut nachgewiesen werden. 2 Jahre später, 11 Jahre nach ED, wurde eine idente monoklonale T-Zell Population aus einer Knochenmarksbiopsie am Beckenkamm sowie einem Hautexzidat identifiziert, was in Zusammenschau mit einer FACS-Analyse zur Diagnosestellung eines Sézary-Syndroms führte. Die Patientin präsentierte sich nun mit einem suberythrodermatischen Zustandsbild, am Dekolleté, an Gesicht und Hals traten herdförmig angeordnete rötlich-braune, teilweise konfluierende Maculae in Erscheinung. Erytheme mit dezenter Schuppung im Glabellabereich sowie um die Augenbrauen waren ebenso zu sehen wie rötliche, dezent schuppende, ekzematöse Veränderungen an den Beinen, Kniekehlen, Gesäß und vereinzelt am Stamm. Auch waren follikulär-gebundene Maculae und Papeln mit Aspekten einer Mucinosis follicularis am Stamm und den Extremitäten zu finden. Zudem entwickelte sich eine stetig zunehmende Alopezie, welche sich am deutlichsten im Bereich der Kopfhaut manifestierte. Es erfolgten erneut 33 Zyklen einer ECP sowie 4 Zyklen einer Gemcitabine Therapie. Weiters folgten mehrmonatige Therapien mit Apremnison sowie mit Methotrexat. Bei wiederholt durchgeführten Staging-Untersuchungen konnten bis auf eine grenzwertig vergrößerte Milz keine



Abbildung 4: Fortgeschrittene Alopezie bei Patientin Nr.2, 15 Jahre nach ED.

weiteren Auffälligkeiten der inneren Organe festgestellt werden. Zum Zeitpunkt des letzten follow-up, 16 Jahre bzw. 198 Monate nach Erstdiagnose, wies die Patientin ein bis zu den Knien reichendes suberythrodermisches Zustandsbild auf. Vor allem Gesicht, Kopfhaut, Dekolleté, Nacken, Arme und Hände waren in Form von starker Rötung, Schuppung und Schwellung von der Erkrankung betroffen. Am Stamm fanden sich dicht stehende, kleinkmakulöse, stark schuppene Patches und Plaques, welche teilweise konfluieren. Auch waren vergrößerte regionäre Lymphknoten palpabel. Entsprechend der Stadieneinteilung nach ISCL/EORTC 2007 der MF bzw. des Sézary -Syndroms konnte eine Einteilung in das Stadium IVA1 erfolgen, der ISCL/EORTC-Revision der TNMB-Klassifikation und Stadieneinteilung der MF und des Sézary-Syndroms entsprechend T2NxB2M0.

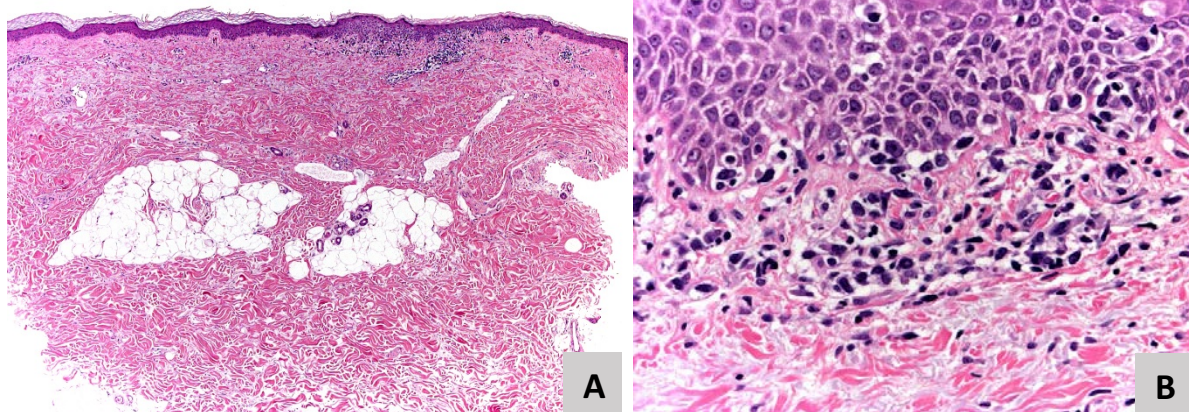


Abbildung 5: (A) Umschriebenes, oberflächliches lymphoidzelliges Infiltrat mit (B) epidermotropen, atypischen Lymphozyten

4.2.1.3 Fall 3

Eine 57-jährige Patientin wurde mit seit Monaten bestehenden, erythematösen Papeln am Stamm sowie an den oberen und unteren Extremitäten in der Ambulanz vorstellig. Die Läsionen zeigten keine spontane Besserung. Medikamente wurden zum damaligen Zeitpunkt von der Patientin nicht eingenommen. Es wurden Biopsien von zwei Läsionen durchgeführt, welche beide Infiltrate von Lymphozyten in der Dermis sowie einzeln verstreute intraepidermale Lymphozyten zeigten. Stellenweise wurde im Bereich der papillären Dermis auch ein lichenoides Infiltrat gefunden. Ein immunhistologischer Nachweis für CD30 verlief negativ.

Die Patientin erhielt eine PUVA-Therapie, woraufhin die Läsionen vollständig verschwanden. Innerhalb der folgenden Jahre traten immer wieder Rezidive auf, darunter auch Läsionen, die der klassischen Form der MF entsprachen. Wiederholte Biopsien der Läsionen 3 Jahre nach Erstmanifestation zeigten ein superfizielles, diffuses Infiltrat von Lymphozyten mit Epidermotropismus. Die Patientin sprach nach jedem Rezidiv gut auf eine PUVA-Therapie an, wodurch die Erkrankung jedes Mal in Remission trat. Das letzte Rezidiv, welches die Patientin erlitt, trat 10 Jahre nach Erstdiagnose auf und wurde mit einer PUVA Therapie erfolgreich behandelt. Seit damals war die Patientin für den gesamten folgenden Beobachtungszeitraum von 6 Jahre frei von MF Läsionen.

In weiterer Folge erkrankte die Patientin an einem Ovarialkarzinom, an welchem sie im Alter von 72 Jahren, 16 Jahre bzw. 196 Monate nach Erstdiagnose der MF, verstarb.

4.2.1.4 Fall 4

Ein 41-jähriger Mann wurde mit verstreuten erythematösen Papeln an beiden Beinen in der Ambulanz vorstellig. Die Biopsie dieser Läsionen zeigte ein Infiltrat von Lymphozyten in der Dermis sowie vereinzelt Lymphozyten mit Epidermotropismus. Stellenweise konnte auch ein bandförmiges Infiltrat von T-Lymphozyten im Bereich der papillären Dermis nachgewiesen werden. Ein Immunostaining auf CD30 war negativ. Einige Monate nach Auftreten der Papeln entwickelten sich typische MF-Patches am Gesäß des Patienten. In der Biopsie dieser Läsionen konnten ein

lichenoides Infiltrat von Lymphozyten innerhalb einer verdickten, leicht fibrotischen papillären Dermis sowie verstreute Lymphozyten mit Epidermotropismus gefunden werden.(3)

Der Patient sprach gut auf eine PUVA-Therapie an, erlitt aber immer wieder ein Rezidiv. In Alter von 52 Jahren, 11 Jahre nach Erstdiagnose zeigte der Patient Patches sowie einige Papeln und Plaques am Bauch(3), welche nach einer PUVA-Therapie gänzlich verschwanden. Allerdings traten kurz darauf am rechten medialen Unterarm erneut Papeln auf, welche der Patient allerdings nicht mehr adäquat behandeln ließ. Dies hatte zur Folge, dass die Papeln seit damals über die Jahre hinweg persistierten. Zum Zeitpunkt des letzten follow-up, 24 Jahre bzw. 288 Monate nach Erstdiagnose, erstreckten sich dicht stehende Papeln mit etwa 3 mm Durchmesser über ein Areal von etwa 7x10cm am rechten medialen Unterarm. Nach Angabe des nun 65-jährigen Patienten würden die Läsionen seit dem Zeitpunkt kurz nach Beendigung der letzten PUVA-Therapie vor 13 Jahren dauerhaft bestehen, im Sommer zwar etwas ablassen, im Winter aber wieder an Farbtiefe zunehmen. Medikamentös wurde der Patient über die Jahre hinweg bei zunehmendem Juckreiz, welcher vor allem im Winter auftrat, vom ansässigen Hausarzt jeweils kurzfristig mit lokalen Steroiden behandelt.

Die weitere Krankengeschichte des Patienten dokumentiert einen NSTEMI im Alter von 58 Jahren sowie ein Adenokarzinom der Prostata im Alter von 64 Jahren.

4.2.1.5 Fall 5

Ein 59-jähriger Patient wurde mit disseminierten, erythematösen, teilweise konfluierenden und von starkem Juckreiz begleiteten Papeln am Stamm und den Extremitäten in der Dermatologischen Ambulanz vorstellig. Einige der Läsionen zeigten eine follikuläre Anordnung. Der Patient gab an, bereits seit etwa 30 Jahren an ähnlichen, aber weniger stark ausgeprägten Hautveränderungen gelitten zu haben. Diese hätten sich im Winter üblicherweise verschlimmert, wären im Sommer hingegen beinahe verschwunden. Es wurden Biopsien aus den Hautveränderungen entnommen, welche histologisch ein bandförmiges lymphoides Infiltrat entlang der papillären Dermis mit fokalem Epidermotropismus von einzelnen Lymphozyten und

kleinen Aggregaten erkennen ließen. Das ebenfalls durchgeführte Immunostaining auf CD30 verlief negativ. (3)

Es erfolgten mehrere stationäre Aufnahmen zur Behandlung und Abklärung des zunehmend erythematösen Zustandsbildes. Die Therapie mit lokalen und systemischen Kortison-Präparaten brachte nur kurzfristige Besserung, eine eingeleitete PUVA Therapie hingegen führte 24 Monate nach Erstdiagnose zu einer wesentlichen Besserung der Läsionen (3), welche allerdings nur von kurzer Dauer war.

Bereits 30 Monate nach Erstdiagnose wurde aufgrund einer massiven Verschlechterung des Hautbildes erneut eine Biopsie am linken Unterarm entnommen, welche Hinweise auf eine beginnende Transformation in ein mittel bis großzelliges T-Zell Lymphom lieferte. Der Hautzustand des Patienten verschlechterte sich in weiterer Folge zusehends. Es kam zu diffusen Rötungen mit feiner Schuppung am Stamm und an den Extremitäten, welche in den folgenden 4 Monaten mit Methotrexat, extrakorporaler Photopherese und PUVA-Therapie behandelt wurden. Anschließend erfolgte eine Therapie mit Neotigason, unter welcher es aber zu einer weiteren Progression kam, woraufhin Neotigason abgesetzt und eine PUVA Therapie wiedereingeleitet wurde.

Im Zuge des Tumor-Stagings kam es zur Zufallsdiagnose eines hochdifferenzierten Plattenepithelkarzinoms im rechten Unterlappen der Lunge mit sekundär neoplastischen Absiedelungen ins Skelett. Aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten wurde von einer Therapie des Bronchuskarzinoms jedoch abgesehen.

In weiterer Folge erlitt der Patient eine Progression der MF ins Tumorstadium mit Transformation in ein großzelliges Lymphom. Der Patient entwickelte zum wiederholten Male ein erythrodermisches Zustandsbild mit starkem Juckreiz. Von der geplanten Chemotherapie musste Abstand genommen werden, da sich der Allgemeinzustand des Patienten zunehmend verschlechterte. Er verstarb schließlich 42 Monate nach Erstdiagnose im Zuge seiner Grunderkrankung an einer allgemeinen Tumorkachexie.

4.2.1.6 Fall 6

Ein 61-jähriger Patient wurde mit mehreren erythematösen Papeln am Rücken, den Flanken, Schultern, Oberarmen sowie dem Hals in der Ambulanz vorstellig. Die Läsionen standen nicht mit einer Einnahme von Medikamenten in Zusammenhang, auch erfolgte keine spontane Besserung bzw. Remission. Innerhalb der darauffolgenden 4 Monate wurden 4 Biopsien an unterschiedlichen Stellen entnommen, welche alle dieselben histologischen Merkmale aufwiesen. Es konnten perivaskuläre, lymphoide Infiltrate mit Epidermotropismus ebenso wie vereinzelte Pautrier´sche Mikroabszesse dargestellt werden. Ein Immunostaining zeigte einen CD3⁺, CD4⁺, CD8⁻ Phänotyp der T-Lymphozyten. Der Nachweis für CD30 war negativ.(3)

Der Patient erhielt daraufhin eine mehrmonatige PUVA-Therapie, welche zum vollkommenen Verschwinden der Läsionen führte. Zum Zeitpunkt des letzten follow-up, 223 Monate nach Erstdiagnose, war der nun 80-jährige Patient frei von entsprechenden Läsionen, und gab an, seit der damaligen PUVA-Therapie nie mehr ein Rezidiv erlitten zu haben.

4.2.2 Neue Fälle der papulösen MF

4.2.2.1 Fall 7

Ein 68-jähriger Patient präsentierte sich mit disseminierten rötlich-braunen Papeln am Stamm und den Oberschenkeln beidseits. Es wurden Biopsien aus Läsionen am linken, dorsalen Oberschenkel sowie dem rechten Unterbauch entnommen, welche mit einer frühen Form der Mycosis fungoides vereinbar waren. Der Patient erhielt eine lokale Kortikosteroid Therapie, welche zu keiner wesentlichen Besserung führte. Nach Ausbreiten der Läsionen auf die oberen Extremitäten wurden weitere Biopsien an der rechten Flanke und am rechten Unterarm entnommen. Diese bestätigten die Diagnose einer MF. Der Patient erhielt daraufhin für 4 Monate eine PUVA-Therapie sowie eine Behandlung mit Targretin, welche aber zu keiner Symptombesserung führten.

Weiters wurde der Patient einer Interferontherapie mit Intron A 3x5 Mill IE unterzogen, welche aber ebenso wie die orale Therapie mit Methotrexat nach 20 Monaten abgebrochen wurde, da eine Besserung des Hautbildes ausblieb.

Ein wiederholt durchgeführtes Staging zeigte zervikal pathologische bzw. kugelige Lymphknoten, welche über den Zeitraum von mehreren Jahren zum Teil eine Größenprogredienz aufwiesen. Die axillären, inguinalen und mediastinalen Lymphknotenstationen zeigten keine pathologischen Veränderungen.

Als weitere Therapie erhielt der Patient über einen Zeitraum von 4 Jahren hinweg 31 Zyklen einer extrakorporaler Photopherese (ECP), welche zwar keine wesentliche Änderung des Hautbildes bewirkten, aber zu einer Stagnation der Lymphknotenvergrößerungen führten.

Zum Zeitpunkt des letzten follow-up, 108 Monate nach Erstdiagnose, wies der Patient multiple kleine rotbraune bis lividrote Maculae, Patches, Papeln und erhabene Plaques, größtenteils mit elliptischem Aussehen und stellenweise fokaler Hyper- und Hypopigmentierung am Stamm, den medialen Oberschenkelseiten und Oberarmen auf. Disseminiert angeordnete, dicht stehende rötlich-braune Papeln dominierten das Bild vor allem an den Oberschenkeln und am Stamm. Ein Immunostaining auf CD30 verlief negativ.

Die weitere Krankengeschichte des Patienten dokumentiert drei Melanome, davon eines bereits vor Erstdiagnose. Auch erkrankte der Patient an einem Prostatakarzinom, welches mittels radikaler Prostatektomie sowie anschließender Radiotherapiert wurde.

4.2.2.2 Fall 8

Ein 76-jähriger Patient stellte sich in der Ambulanz mit einem makulopapulösen Exanthem am Stamm mit teilweise schuppenden Herden vor, welches vor einem Jahr nach Einleiten von Enalapril aufgetreten war und trotz Absetzen seither nicht wieder verschwunden war. Eine lokale Kortison-Therapie brachte keine Besserung.

Es wurde eine Biopsie am Bauch entnommen, welche ein bandförmiges lymphozytäres Infiltrat im Bereich einer fibrosierten papillären Dermis zeigte. Die Klinik in Kombination mit der Histologie waren mit einer ungewöhnlichen, papulösen MF vereinbar.

Die Läsionen breiteten sich innerhalb eines Monats nach ED weiter auf die unteren Extremitäten aus. Es wurden 2 weitere histologische Proben caudal und cranial am

Rücken entnommen, welche eine atypische intraepitheliale, lymphoidzellige Proliferation zeigte, welche CD3, CD5 und CD2 positiv sowie CD123 negativ war und ebenfalls mit einer ungewöhnlichen MF im Einklang stand. Daraufhin wurde eine Therapie mit UVB-311nm eingeleitet, welche nach einigen Wochen eine vollständige Abheilung der Läsionen bewirkte. Im Verlauf der weiteren 3 Jahre kam es zu zunehmend trockener Haut vor allem im Bereich von Gesicht, Kopfhaut und Ohren mit Juckreiz und Schuppung. Beim letzten Follow-up, 71 Monate nach ED, präsentierte sich der Patient mit einer generalisierten Exsikkation, sichtbare MF Läsionen waren nicht vorhanden.

4.2.2.3 Fall 9

Ein 55-jähriger Patient wurde mit seit 2 Jahren bestehenden Hautveränderungen an Gesäß, Rücken sowie allen 4 Extremitäten, vorgestellt. Es zeigten sich multiple, disseminierte hellrosa bis rötliche Papeln mit einem Durchmesser von 3-4 mm. Der Patient gab an, daß sich die Hautveränderungen im Sommer besserten, im Winter jeweils aber wieder verstärkt auftreten würden. Außerdem zeigte die Haut des Patienten eine starke Exsikkation.

In weiterer Folge wurden eine Blutbild-Kontrolle sowie ein Antikörper Screening durchgeführt, welche unauffällig waren. Auch wurden Stanzbiopsien am rechten Oberarm sowie beiden Unterarmen entnommen, welche zur Diagnose einer Mycosis fungoides vom papulösen Typ führte. Eine der 3 Biopsien zeigte CD30- und CD3 positive Zellen.

Der Patient unterzog sich daraufhin einer systemischen PUVA-Therapie. Als Photosensibilisator wurde 6 Mal 8-Methoxypsoralen angewandt, aufgrund der schlechten Verträglichkeit wechselte man auf 5-Methoxypsoralen, welches weitere 16 Mal im Rahmen der PUVA-Therapie appliziert wurde. Unter der Therapie kam es zu einer 95%igen Abheilung der Läsionen, welche auch später nicht wieder auftraten.

In weiterer Folge erkrankte der Patient an einem Prostatakarzinom mit multiplen ossären Metastasen in HWK und BWK. Der heute 68-jährige Patient wies bis heute 160 Monate nach Erstdiagnose der MF, keine MF Läsionen der Haut mehr auf.

4.2.2.4 Fall 10

Ein 50-jähriger Patient wurde mit seit Jahren anhaltenden Hautveränderungen am Stamm, den Oberschenkeln und der linken oberen Extremität vorstellig. Wiederholt durchgeführte Biopsien ließen in der oberen und mittleren Dermis dichte, überwiegend perivaskulär angeordnete z.T. atypische lymphoidzellige Proliferationen erkennen, welche stellenweise von gruppiert stehenden Plasmazellen durchsetzt waren. Ein Immunostaining charakterisierte die atypischen Lymphozyten als CD3 und CD7 positiven und CD20, CD30 und CD56 negativen Phänotyp.

Der Patient erhielt Therapien mit UVA-1, UVB 311nm sowie systemischen Steroiden. Auch wurde er über mehr als 3 Jahre hinweg einer ECP-Therapie unterzogen, welche innerhalb von zeitlichen Intervallen mit einer Interferonen α -2a Therapie, Thalidomid und Acitretin kombiniert wurde. Auch erhielt der Patient mehrmalige PUVA und Re-PUVA-Therapien.

Insgesamt zeigte der Patient ein schlechtes Ansprechen auf die durchgeführten Therapien. Kleinpapulöse, dunkelrote Hautveränderungen bedeckten den gesamten Stamm sowie die unteren Extremitäten. Etwa 10 Jahre nach Erstdiagnose erfolgte die Transformation in ein mittel- bis großzelliges T-Zell-Lymphom. Immunhistochemisch zeigten die atypischen Zellen zu diesem Zeitpunkt Positivität für CD3 und CD4, und Negativität für CD8, CD56, CD30 und TIA-1. Auch wies die durchgeführte DNA-Analyse aus Proben eines Beckenkammes des Patienten eine monoklonale T-Zell Population im Knochenmark nach. Zudem litt der Patient an zunehmender Erythrodermie und juckenden, schuppigen Plaques an Stamm und Oberschenkeln. Es folgten 3 Zyklen einer Chemotherapie mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin (Caelyx®). Dennoch breiteten sich die erythrodermischen Hautveränderungen weiter auf die oberen Extremitäten sowie auf das Gesicht aus. Auch traten inguinal beidseits pathologische Lymphknotenvergrößerungen auf, welche im weiteren Verlauf eine Größenprogredienz zeigten. Nach Exstirpation eines Lymphknotens inguinal links konnte eine Infiltration des bekannten cutanen T-Zell-Lymphoms nachgewiesen werden. Es folgten eine Therapie mit Bexaroten und in weiterer Folge 4 Zyklen einer Therapie mit Denileukin diftitox. Dennoch kam es zu einem weiteren Lymphknotenbefall der zervikalen und axillären Stationen. Als weitere Therapiemaßnahme wurde über mehrere Monate hinweg eine Ganzhaut-Radiatio

inklusive Aufsättigung im Bereich der Axillar-, Inguinal-, Damm-, Hoden- sowie Leistenregion appliziert. Anschließend erhielt der Patient für 29 Monate im Rahmen einer Studie am AKH Wien eine Therapie mit Forodesin, einem Hemmstoff der Purin-Nukleosid-Phosphorylase. Der nun bereits 65-jährige Patient zeigte eine weitere Progredienz seiner Grunderkrankung, welche mit zunehmender Verschlechterung seines Allgemeinzustandes einherging. Das gesamte Integument zeigte eine flächenhafte Rötung mit Juckreiz, Unterschenkel und Vorfüße beidseits wiesen zudem Schuppung und Schwellungen auf. Letztlich erhielt der Patient 3 Zyklen einer Chemotherapie mit Gemcitabin. Kurz darauf verstarb der Patient, 184 Monate nach Erstdiagnose, im Zuge seiner Grunderkrankung.

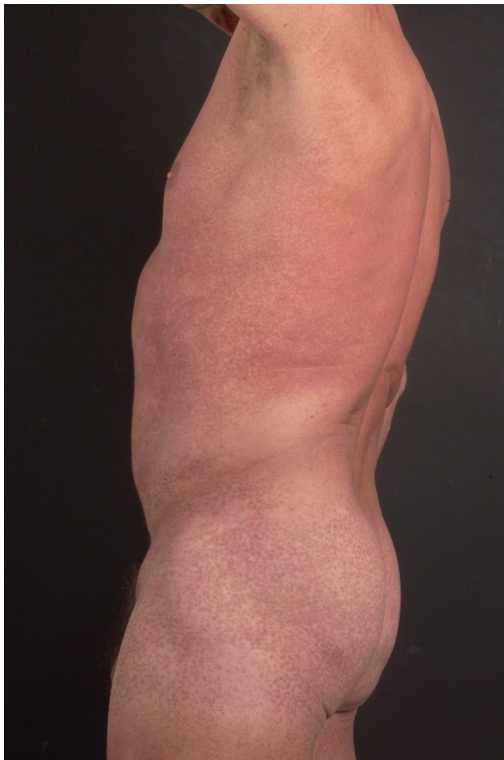


Abbildung 6: Fotografie von Patient Nr. 10, 9 bzw. 14 Jahre nach ED: links: 9 Jahre nach ED dominieren kleinpapulöse, dunkelrote Hautveränderungen das Hautbild; rechts: 5 Jahre später überwiegt eine flächenhafte Rötung.

5 Ergebnisse

Innerhalb der letzten 31 Jahre wurde an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Graz bei 10 PatientInnen die Diagnose einer papulösen MF gestellt. Durchschnittlich konnten die PatientInnen für einen Zeitraum von 182 Monaten beobachtet werden, reichend von minimal 42 bis maximal 298 Monaten. Als Endpunkt wurde entweder das letzte Untersuchungsdatum verwendet oder der Eintritt des Todes, verursacht durch die Grunderkrankung selbst oder durch ein anderes Ereignis.

Die papulöse Form der MF trat bei den in dieser Arbeit dokumentierten PatientInnen im Verhältnis von 4:1 bei Männern deutlich häufiger auf als bei Frauen.

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose lag bei 58 Jahren, mit einem Minimum von 41- und einem Maximum von 76 Jahren.

Alle PatientInnen befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im klinischen Stadium 1B mit ausschließlich kutaner Manifestation.

Die 5-Jahres Überlebensrate lag bei den 10 untersuchten PatientInnen bei 90%, ein 10-jähriges Überleben nach ED wurde bisher von 7 PatientInnen erreicht, bei 2 Patienten lag bisher nur ein kürzerer Beobachtungszeitraum vor (108 Monate bei Patient Nr. 7 und 71 Monate bei Patient Nr.8).

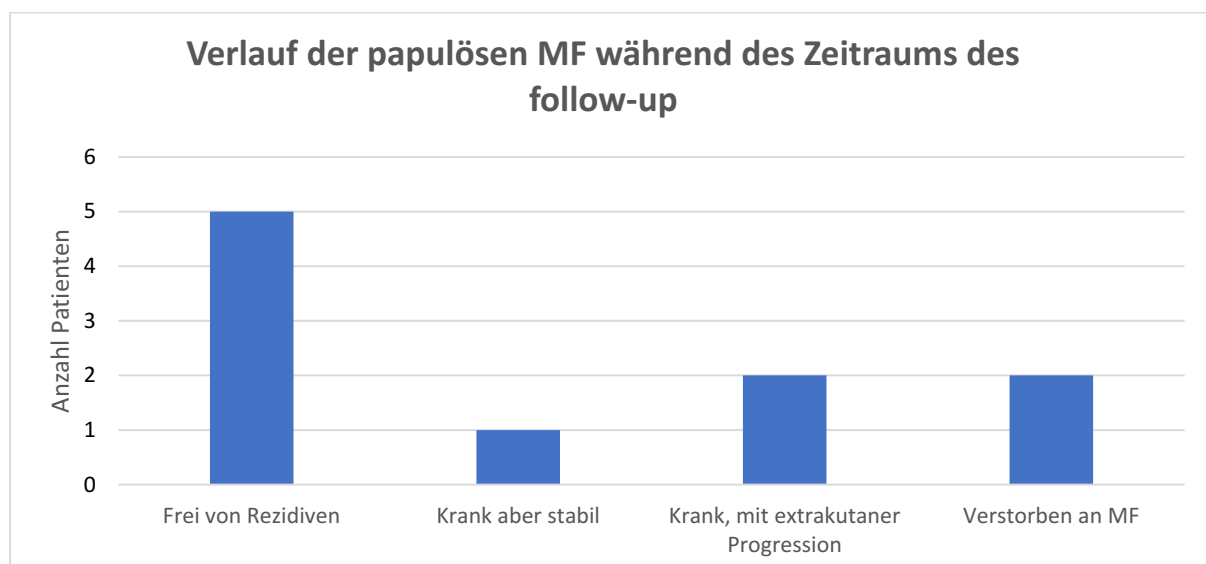


Tabelle 7: Krankheitsverlauf der papulösen MF im Langzeit follow-up

Die Hälfte der PatientInnen (PatientIn Nr. 1, 3, 6, 8, 9) war zum Zeitpunkt des Endpunktes der Studie frei von Symptomen, 4 davon waren männlich, eine weiblich.

Ein Patient (Nr. 4) befand sich zum Zeitpunkt des letzten follow-up in einer stabilen Phase der Erkrankung mit persistierenden Papeln (< 10% der Hautoberfläche) ohne Zeichen einer Progredienz.

Zwei der PatientInnen (Nr. 2,7) befanden sich zum Zeitpunkt des letzten follow-up bezüglich ihrer Grunderkrankung in Progression mit extrakutaner Beteiligung.

Zwei Patienten (Nr. 5, 10) verstarben während des follow-up an ihrer Grunderkrankung. Patient Nr. 5 verstarb bereits 42 Monate nach Erstdiagnose, bei Patient Nr. 10 führte die Erkrankung nach 184 Monaten zum Tode.

Bei 7 der 10 PatientInnen traten im Verlauf der Krankengeschichte Zweitkarzinome auf. Die Patienten Nr. 1 und 5 entwickelten ein Plattenepithelkarzinom der Lunge, die Patienten Nr. 4, 7 und 9 ein Prostatakarzinom, Patientin Nr. 3 erkrankte an einem Ovarialkarzinom und Patientin Nr. 2 an einem Basalzellkarzinom. Die Krankengeschichte von Patient Nr. 7 dokumentiert neben dem Prostatakarzinom auch noch Melanome.

Patient	Zweitkarzinom	Entität
Patient Nr.1	Ja	Plattenepithelkarzinom der Lunge
Patientin Nr.2	Ja	Basalzellkarzinom
Patientin Nr.3	Ja	Ovarialkarzinom
Patient Nr.4	Ja	Prostatakarzinom
Patient Nr.5	Ja	Plattenepithelkarzinom der Lunge
Patient Nr.6	Nein	
Patient Nr.7	Ja	Prostatakarzinom, Melanome
Patient Nr.8	n.b.	
Patient Nr.9	Ja	Prostatakarzinom
Patient Nr.10	Nein	

Tabelle 8: Zweitkarzinome der PatientInnen mit papulöser MF

Patient	Alter ED	Alter z.Z. des letzten follow-up	Lokalisation	Entwicklung der MF	Therapie	Follow-up (in Monaten)
1/M	57	76 †	Stamm	Nach PUVA kein Wiederauftreten der MF	PUVA	246
2/W	58	74	Stamm, Extremitäten, Kopf, Hals	Progredienz der MF, Sezary-Syndrom/Erythrodermie	PUVA, ECP, UVB-311nm, system. Steroide, PUVA+Bexaroten, Methotrexat, Gemcitabin	298
3/W	57	72 †	Stamm, Extremitäten	Bis 10 Jahre nach ED Rezidive mit gutem Ansprechen auf PUVA, ab dann kein Rezidiv mehr	PUVA	196
4/M	41	65	Stamm, Extremitäten	Nach mehrmaliger PUVA persistierende Läsion am UA re, sonst bland	PUVA, lokale Steroide	288
5/M	59	63 †	Stamm Extremitäten	Progression bis ins Tumorstadium, Erythrodermie, Transformation in großzellige Lymphom mit exitus letalis	lokale und system. Steroide, Methotrexat, ECP, PUVA, Acitretin	42
6/M	61	80	Stamm, Hals, Schultern, Oberarme	Nach PUVA kein Wiederauftreten der MF	PUVA	223
7/M	68	77	Stamm, proximale Extremitäten	Progression mit Papeln, Patches, Plaques und Lymphknotenbeteiligung	Lokale Steroide, PUVA, Interferon α -2b, ECP	108
8/M	76	83	Stamm Extremitäten	Nach UVB-311nm kein Wiederauftreten der MF	UVB-311nm, lokale Steroide	71
9/M	55	68	Extremitäten, Rücken, Gesäß	Nach PUVA kein Wiederauftreten der MF	System.PUVA	160
10/M	50	65†	Stamm, Extremitäten, Gesicht	Progression mit Lymphknoten-Befall, Erythrodermie, Transformation in großzellige Lymphom mit exitus letalis	UVA-1, UVB-311nm, PUVA, system. Steroide, Interferon Therapie, ECP, Thalidomid, Acitretin, PEG-liposom.Doxorubicin, Bexaroten, Denileukin diftitox, Ganzhaut Radiatio, Forodesin, Gemcitabin	184

Tabelle 9: Klinisch-pathologische Daten der PatientInnen mit papulöser MF im Langzeit follow-up

6 Diskussion

Nach heutigem Wissensstand stellt die papulöse MF eine seltene Variante der MF dar. Bisher galt diese Form der MF als Variante mit sehr guter Prognose, etwa vergleichbar mit jener der klassischen MF. Bis heute wurden weltweit allerdings nur 17 Fälle veröffentlicht (siehe Tabelle 5: Publierte Fälle der papulösen MF) mit einem durchschnittlichen follow-up von 56 Monaten, reichend von minimal 5 bis maximal 222 Monaten. Langfristige Beobachtungen blieben bisher aus und so war die Entwicklung dieser Variante bisher unklar. 11 der 17 publizierten Fälle (Nr. 1, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 17) galten zum Zeitpunkt der Veröffentlichung als gesund und zeigten keine Symptome einer MF mehr. 6 der PatientInnen (Nr. 2, 4, 5, 12, 13, 14,) zeigten zu jenem Zeitpunkt einige papulöse Veränderungen im Rahmen der Grunderkrankung, 2 dieser PatientInnen (Nr. 4, 13) entwickelten auch Plaques. An 3 der PatientInnen zeigten sich im Verlauf der Erkrankung Veränderungen, welche an die klassische Form der MF erinnerten (PatientInnen Nr. 3, 4, 13), die restlichen PatientInnen wiesen in ihrer Krankengeschichte ausschließlich Papeln auf. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keiner der bisher publizierten Patienten eine Progression im Sinne einer extrakutanen Beteiligung oder Entwicklung in ein höheres Stadium erlitten hatte.

Wie sich im Rahmen dieser Diplomarbeit herausstellte, änderte sich dies allerdings innerhalb längerer Beobachtungszeiträume. Anhand des weiteren follow-up der ersten 6 publizierten Fälle der papulösen Variante der MF von Kodama et al. (3) sowie 4 weiterer, neuer Fälle zeigt sich, welche Trends in der Prognose der papulösen Variante sich erst durch Langzeit Fall-Untersuchungen erkennen lassen. Im Vergleich zu den bisher veröffentlichten Fällen der papulösen MF, welche ein durchschnittliches follow-up von nur 56 Monaten aufwiesen, konnte der Verlauf der Erkrankung innerhalb dieser Studie für durchschnittlich 182 Monate, also mehr als 3-mal so lange, beobachtet werden und brachte folgende Ergebnisse:

Die Hälfte der PatientInnen (Patient Nr. 1, 3, 6, 8, 9) war zum Zeitpunkt des Endpunktes der Studie frei von Symptomen, 4 davon waren männlichen, 1 weiblichen Geschlechts. Durchschnittliches follow-up dieser PatientInnen-Gruppe waren 179 Monate (von minimal 71 bis maximal 246 Monaten). Bei 4 dieser PatientInnen ging die Erkrankung bereits nach einem einmaligen Behandlungszyklus mit PUVA (Patienten Nr. 1, 6, 9) bzw. UVB-311nm (Patient Nr. 8) in dauerhafte Remission, eine

Patientin (Nr. 3) erlitt innerhalb der ersten 10 Jahre der Krankheit nach jeweils erfolgreicher PUVA Therapie immer wieder Rezidive, welche klinisch auch der frühen, klassischen MF entsprachen. Erst innerhalb des follow-up von weiteren 6 Jahren konnte die Remission nachgewiesen werden.

Ein Patient (Nr.4) befand sich zum Zeitpunkt des letzten follow-up, 288 Monate nach ED, in einer stabilen Phase der Erkrankung. Es fand sich eine einzelne lokale Läsion mit dicht stehenden Papeln am rechten Unterarm, welche schon seit Jahren ohne Zeichen einer Progression persistierte. Nach 11 Jahren Geschichte wiederholter Rezidive mit jeweils sehr gutem Ansprechen auf PUVA Therapie, hatte er einer neuerlichen Behandlung nicht mehr zugestimmt, da er sich durch die minimale Läsion nicht beeinträchtigt fühlte. Nach den heutigen Erkenntnissen bezüglich der Ätiologie der MF sollte dem Patienten aber geraten werden, sich dennoch therapieren zu lassen, da die bereits jahrelang bestehende Persistenz und somit chronische T-Zell-Stimulation die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines malignen T-Zell Klons mit jeder weiteren Zellteilung erhöht.

Zwei der PatientInnen (Nr. 2,7) befanden sich bezüglich ihrer Grunderkrankung in Progression mit extrakutaner Beteiligung. Patientin Nr. 2 sprach von Beginn an zwar in einem gewissen Ausmaß auf die durchgeführten Therapien an, konnte aber selbst in der Frühphase der Erkrankung nie bis zur kompletten Symptombefreiheit therapiert werden. Nach kontinuierlicher Progredienz mit weiterem Auftreten von Papeln, Patches und Plaques sowie dem Befall von Lymphknoten, Knochenmark und Blut mit derselben monoklonalen T-Zell Population präsentierte sie sich zum Zeitpunkt des letzten follow-up mit einem suberythrodermatischen Zustandsbild unter Entwicklung eines Sézary-Syndroms. Die Krankheit zeigte ab Erstdiagnose bis zum Endpunkt der Studie über einen Zeitraum von 298 Monaten hinweg nur ein mäßiges Ansprechen auf diverse Therapien. Die stetige Progredienz, das schlechte Ansprechen auf Therapien sowie die Entwicklung eines Sézary-Syndroms, welches per se nur eine 5-Jahres Überlebenszeit von < 30 % aufweist (79), geben im Falle dieser Patientin Hinweis auf eine weitere Progression mit schlechter Prognose. Der andere Patient (Nr. 7) sprach von Beginn an ebensowenig zufriedenstellend auf die angewandten Therapien an. Im Verlauf des follow-up von 108 Monaten breiteten sich die Läsionen in Form von Papeln, Patches und Plaques auf weitere Körperstellen unter

Mitbeteiligung von Lymphknoten aus. Trotz unterschiedlicher Therapien blieb eine Remission bisher aus, und auch hier scheint die Erkrankung weiter voranzuschreiten.

Zwei Patienten (Nr. 5,10) verstarben innerhalb des follow-up an ihrer Grundkrankheit. Ganz unerwartet und rasch entwickelte sich die Krankheit bei Patient Nr.5. Er befand sich zum Zeitpunkt der Veröffentlichung von Kodama et al.im Jahr 2005 gerade unter einer PUVA Therapie, welche seine Symptome deutlich verbesserte. Bereits einige Monate später, 30 Monate nach ED erlitt der Patient aber eine plötzliche, massive Verschlechterung des Hautbildes mit Entwicklung einer Erythrodermie. Auch erfolgte eine Transformation in ein großzelliges Lymphom, welches trotz diverser Therapien nicht unter Kontrolle gebracht werden konnte. Letztlich verstarb der Patient 42 Monaten nach ED an seiner Grunderkrankung. Hier stellt sich die Frage, warum die Erkrankung, welche sich gerade durch eine sehr langsame Progression auszeichnet, bei diesem Patienten so rasch zum Tode führte. Diesbezüglich lässt sich möglicherweise eine Antwort in der Anamnese des Patienten finden. Er gab an, schon seit etwa 30 Jahren an papulösen Hautveränderungen gelitten zu haben, welche im Sommer zwar etwas abblassten, im Winter aber wieder an Intensität zunahmen. Auch wenn es aus dieser Zeit keine Biopsie gibt, welche einen früheren Krankheitsbeginn dokumentiert, liefert die Anamnese doch einen Hinweis darauf, dass die Erkrankung bei diesem Patienten womöglich schon deutlich länger bestand, aber über Jahrzehnte hinweg nicht als solche diagnostiziert und therapiert wurde. Patient Nr. 10, welcher ebenfalls seiner MF erlag, wies ebenso von Anbeginn an ein schlechtes Ansprechen auf diverse Therapie auf, die kontinuierliche Progression erstreckte sich aber über einen längeren Zeitraum hinweg. Der Patient erhielt diverse Therapien wie UVA-1, UVB-311nm, PUVA, Steroide lokal und systemisch, Interferon, ECP, Thalidomid, Acitretin, PEG-liposomales Doxorubicin, Bexaroten, Denileukin diftitox, Ganzhaut-Radiatio und Gemcitabin, auch nahm er am AKH Wien an einer Phase-II-Studie mit der Anwendung von Forodesin teil. Trotz Ausschöpfung nahezu aller damals verfügbaren Therapieoptionen verstarb der Patient schließlich 184 Monate, entsprechend etwa 15 Jahren nach Erstdiagnose an seiner Grundkrankheit.

Auch in unserer Studie waren wie bei der klassischen MF mehr Männer als Frauen von der Krankheit betroffen, allerdings lag der Quotient von 4:1 bei unseren PatientInnen ausgeprägter in Richtung der Männer verschoben. Unter Einschluss der weiteren 10 PatientInnen mit papulöser MF aus vorausgegangenen Publikationen

glich sich das Verhältnis von Männern zu Frauen etwas an und lag bei M:F=1,6:1. Das entspricht etwa der bisher beobachteten Geschlechter-Verteilung der klassischen MF von M:F=1,6-2:1.

Bei der Altersverteilung ließen sich ähnliche Trends darstellen. Das Durchschnittsalter bei ED der hier dokumentierten PatientInnen lag bei 58 Jahren. Unter Einschluss der weiteren publizierten PatientInnen des papulösen Subtyps erniedrigte sich das Durchschnittsalter bei ED auf 55 Jahre, was in etwa dem der klassischen MF mit 55-60 Jahren entspricht.

In dieser Arbeit wurde nur eine geringe Anzahl an PatientInnen mit papulöser MF beobachtet und so ist es schwierig, eine allgemein gültige Aussagen bezüglich der Prognose der Erkrankung zu treffen. Es lässt sich dennoch ein Trend erkennen: So konnte bei jenen PatientInnen, die von Anfang an ein gutes Ansprechen auf eine Therapie (i.e.L. UV-Therapie) mit vollständiger Symptombefreiheit zeigten, ein langfristig günstiger Verlauf beobachtet werden. Jene PatientInnen, bei welchen es unter Therapie von Beginn an lediglich zu einer Besserung aber nie zur vollständigen Abheilung kam, mussten mit einer ungünstigeren Entwicklung über die Jahre hinweg rechnen. Diese Beobachtung deckt sich mit Resultaten einer retrospektiven Kohortenstudie bezüglich der klassischen MF. Auch dort zeigte sich eine ungünstigere Entwicklung mit Progression in ein höheres Stadium bei einer bereits initial geringeren „complete response rate“(24). Der Zusammenhang eines höheren Alters bei ED mit einer schlechteren Prognose, welcher bei der klassischen MF nachgewiesen wurde (24), konnte bei der papulösen Variante nicht bzw. nur minimal beobachtet werden. Hier unterschied sich das Durchschnittsalter bei ED bei günstigem versus ungünstigem Verlauf um lediglich 1 Jahr (59 Jahre bei ungünstigem- versus 58 Jahre bei günstigem Verlauf). Interessante Unterschiede ließen sich in der Prognose der papulösen MF in Vergleich zur klassischen MF finden. Hier war zu beachten, dass bei diesem Vergleich streng Stadien-basiert vorgegangen werden musste, da dies entscheidend für aussagekräftige Ergebnisse ist. Während generell 29,7% aller Patienten der klassischen MF eine Progression entwickelten, so waren PatientInnen in einer frühen Phase (IA, IB) im weiteren follow-up nur zu 20% davon betroffen (9). Die PatientInnen in dieser Diplomarbeit befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Stadium IB mit ausschließlich kutaner Manifestation und wiesen im weiteren follow-up zu 40% eine Progression in ein höheres Stadium auf (Pat.Nr.

2,5,7,10). Dies entspricht im Vergleich zur klassischen MF dem doppelten Wert. Eine Progression mit extrakutaner Beteiligung entwickelten bei der klassischen MF nur < 5% (9), bei der papulösen Variante waren es 30% (Pat.Nr. 2,7,10). Ebenso deutlich erhöht war der Anteil an PatientInnen, der eine Transformation in ein großzelliges Lymphom entwickelte mit 3% bei der klassischen MF (9) und 20% bei der papulösen MF (Pat.Nr. 5,10). Bei der Krankheits-spezifischen Überlebensrate lassen sich stadienbasiert (IB) im 5-Jahres Vergleich nur leicht reduzierte Werte finden mit 90% bei der papulösen MF versus 96% bei der klassischen MF (2). Ein 10-jähriges Überleben wurde von 2 der Patienten noch nicht erreicht, einer davon befand sich seit Jahren in Remission (follow-up 71 Monate), der andere befand sich im Stadium II (follow-up 108 Monate). Die krankheitsspezifische Sterberate von 20% während des gesamten follow-up von 31 Jahren erscheint im Vergleichen zu anderen Studien erhöht, genaue Daten lassen sich dafür allerdings nicht erheben, da die einzelnen Studien in ihrer Gesamtdauer stark divergieren.

Im Rahmen der Aufarbeitung der Krankengeschichten war weiters auffallend, dass bei den PatientInnen mit papulöser MF ein hohes Korrelat zu weiteren malignen Erkrankungen gefunden werden konnte. Wie bei den Ergebnissen bereits erwähnt, wurde bei 70% der PatientInnen mit papulöser MF ein Zweitkarzinom diagnostiziert. Bei einer großangelegten Studie von Väkevä et al. (80) konnte bei kutanen T-Zell Lymphomen ebenfalls ein solcher Trend nachgewiesen werden, allerdings bei weitem nicht im selben Ausmaß wie bei der papulösen Form der MF beobachtet. Interessanterweise war in dieser Studie ebenso wie bei der papulösen MF (Patient Nr.1 und Nr.5) der Anteil an Lungenkrebs als Zweitkarzinom auffallend hoch. Zum einen deckt sich die Beobachtung vom vermehrten Auftreten von Zweitkarzinomen mit Erkenntnissen aus einer gestörten Immunbalance bezüglich der Th1- und Th2-spezifischen Immunreaktion. Diese ist bei der Mycosis fungoides bekanntlich zugunsten der Th2-Immunreaktion mit einem konsekutiven, charakteristischen Zytokinanstieg (IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13) verschoben (5). Neben anderen Mechanismen hemmt diese Th2-Dominanz vor allem durch die erhöhte IL-4 und IL-10 Ausschüttung eine Th1-Aktivierung, wodurch die Immunabwehr von Tumoren und Viren auf der Effektorebene erschwert wird. Diese Tatsache kann, wie auch bei den in dieser Arbeit dokumentierten Fallstudien beobachtet, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Zweitkarzinomen erhöhen. Zum anderen kann das vermehrte Auftreten

von Zweitkarzinomen auch in Zusammenhang mit der Therapie der MF gebracht werden. So ist der immunsuppressive Effekt von UVB Strahlen, welche auch therapeutisch bei der MF angewandt werden, seit langem bekannt. Auch konnte die PUVA Therapie, welche vor allem in der Frühphase der Erkrankung die Therapie der Wahl darstellt, mit einem erhöhten Auftreten von Plattenepithelkarzinomen, Basalzellkarzinomen und Melanomen in Zusammenhang gebracht werden (81). In dieser Studie entwickelten 2 der PatientInnen (Nr.2 und Nr.7) UV-assoziierte Karzinome, beide erhielten zuvor Phototherapien.

Die Erkenntnis des erhöhten Zweitkarzinomrisikos bedeutet für jede Patientin/jeden Patienten mit papulöser MF, dass nach Diagnosestellung der Erkrankung, insbesondere in der fortgeschrittenen Phase, auch bezüglich der möglichen Manifestation eines weiteren Karzinoms erhöhte Wachsamkeit geboten ist.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich durch die Aufarbeitung des Langzeit-follow-up von Patienten mit papulöser MF eine im Vergleich zur klassischen MF ungünstigere Prognose abzeichnet. Dies betrifft zum einen eine erhöhte Progressionsrate und zum anderen die hohe Anzahl an Zweitkarzinomen. Aufgrund der großen Seltenheit dieses Subtyps der MF konnten allerdings nur 10 Fälle untersucht werden, was eine allgemein gültige Aussage der Ergebnisse nicht möglich macht. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Patientenzahl sind notwendig, um bezüglich dieser Erkrankung mehr Klarheit zu erlangen.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Univ.Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Regina Fink-Puches, die mich als Hauptbetreuerin bei der Umsetzung der Diplomarbeit unterstützt und begleitet hat. Bei Univ.-Prof. Dr.med.univ. Lorenzo Cerroni möchte ich mich für die Bereitstellung von Daten herzlich bedanken.

Der größte Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinem Mann, meinen Kindern und meinen Eltern, die mich während des Studiums in vielfältigster Weise unterstützt und motiviert haben. Danke für Euer Vertrauen, Euren Rückhalt und Eure Geduld !

Abkürzungen

AKH	Allgemeines Krankenhaus
APC	Antigenpräsentierenden Zellen
BWK	Brustwirbelkörper
C	Komplementfaktor
CD	Cluster of Differentiation
CHOP	Cyclophosphamid Hydroxydaunorubicin Vincristin Prednison
CT	Computertomographie
CTCL	Kutanes T-Zell Lymphom
ECP	Extrakorporale Photopherese
ED	Erstdiagnose
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
et al.	et alii, et aliae
F	Weiblich
FACS	Fluorescence-activated cell sorting
FMF	Follikulotrope MF
GMF	Granulomatöse MF
GSSS	Granulomatöses Slack Skin Syndrom
Gy	Gray
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HWK	Halswirbelkörper
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ISCL	International Society for Cutaneous Lymphomas
LyP-B	Lymphomatoide Papulose Typ B
M	Männlich
MF	Mycosis fungoides
Min.	Minimal
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
n.b.	Nicht bekannt
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt
PEG	Pegyliert
PR	Pagetoide Retikulose
PUVA	Psoralen plus UV-A
RT	Radiotherapie
TCR	T-Zell-Rezeptor
Th	T-Helferzellen
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNMB	Tumor Lymphknotenbefall Metastasen Blut
Treg	Regulatorische T-Zellen
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organization
z.T.	Zum Teil

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erythematöse Papeln bei papulöser MF.....	28
Abbildung 2: Kleinpapulöse Hautveränderungen bei papulöser MF.....	28
Abbildung 3: Patientin Nr.2, 15 Jahre nach ED.	31
Abbildung 4: Fortgeschrittene Alopezie bei Patientin Nr.2, 15 Jahre nach ED.....	32
Abbildung 5: (A) Umschriebenes, oberflächliches lymphoidzelliges Infiltrat mit (B) epidermotropen, atypischen Lymphozyten.....	32
Abbildung 6: Fotografie von Patient Nr. 10, 9 bzw. 14 Jahre nach ED: links: 9 Jahre nach ED dominieren kleinpapulöse, dunkelrote Hautveränderungen das Hautbild; rechts: 5 Jahre später überwiegt eine flächenhafte Rötung.	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ISCL/EORTC-Revision der TNMB- Klassifikation und Stadieneinteilung der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms	8
Tabelle 2: Stadieneinteilung der MF bzw. Sézary-Syndroms nach ISCL/EORTC 2007	9
Tabelle 3: Algorithmus zur Diagnose der frühen Mycosis Fungoides nach Empfehlung der Internationalen Society für Kutane Lymphome (11)	10
Tabelle 4: Stadienbasierte Therapieempfehlung der MF und MF-Sonderformen nach AWMF Leitlinien Register Nr. 032/027, Klasse S2k, Update 2016	14
Tabelle 5: Publizierte Fälle der papulösen MF	27
Tabelle 6: Die Papulöse MF im Vergleich zur LyP-B nach Noe et al. (61)	29
Tabelle 7: Krankheitsverlauf der papulösen MF im Langzeit follow-up	41
Tabelle 8: Zweitkarzinome der PatientInnen mit papulöser MF	42
Tabelle 9: Klinisch-pathologische Daten der PatientInnen mit papulöser MF im Langzeit follow-up	43

Literaturverzeichnis

1. Alibert J. Description des maladies de la peau observees a l'Hospital Saint-Louis et exposition des meilleures methodes suivies pour leur traitement. Paris, Barrois l' aine fils. 1806;157.
2. van Doorn R, Van Haselen C, van Voorst Vader P, Al E. Mycosis Fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. Arch Dermatol. 2000;136:504–10.
3. Kodama K, Fink-Puches R, Massone C, Kerl H, Cerroni L. Papular mycosis fungoides: A new clinical variant of early mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol. 2005;52(4):694–8.
4. Zinzani PL, Ferreri AJM, Cerroni L. Mycosis fungoides. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;65:172–82.
5. Gerami P, Guitart J, Rosen S, Kuzel T. Interleukins in the treatment of mycosis fungoides. G Ital Dermatol Venereol. 2008;143(1):55–8.
6. Altmeyers Enzyklopedie. Mycosis fungoides. In: Altmeyers , <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/mycosis-fungoides-ubersicht-2572>.
7. Kasakura S. A role for T-helper type 1 and type 2 cytokines in the pathogenesis of various human diseases. Rinsho Byori. 1998;46(9):915–21.
8. Willemze R, Jaffe ES, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Hematology. 2009;105(10):3768–85.
9. Quaglino P, Pimpinelli N, Berti E, Calzavara-pinton P, Lombardo GA, Rupoli S, et al. Time Course , Clinical Pathways , and Long-Term Hazards Risk Trends of Disease Progression in Patients With Classic Mycosis Fungoides A Multicenter , Retrospective Follow-Up Study From the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. Cancer. 2012;118(23):5830–9.
10. Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJ. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. Leuk Lymphoma. 2013;54(4):752–9.
11. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): Part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):205–205.e16.
12. Pope E, Weitzman S, Ngan B, Walsh S, Morel K, Williams J, et al. Mycosis Fungoides in the Pediatric Population: Report from an International Childhood Registry of Cutaneous Lymphoma. J Cutan Med Surg. 2010;14(1):1–6.

13. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: A population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113(21):5064–73.
14. Goteri G, Filosa F, Mannello B, Stramazotti D, Rupoli S, Leoni P, et al. Density of neoplastic lymphoid infiltrate, CD8+ T cells, and CD1a+ dendritic cells in mycosis fungoides. *J Clin Pathol*. 2003;56:453–9.
15. Gjerdrum LM, Woetmann A, Odum N, Burton CM, Rossen K, Skovgaard GL, et al. FOXP3+ regulatory T cells in cutaneous T-cell lymphomas : association with disease stage and survival. *Leukemia*. 2007;21:2512–8.
16. Johnson, VE.; Vonderheid, EC.; Hess, AD.; Eischen, CM.; Mcgirt L. Genetic Markers Associated with Progression in Early Mycosis Fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2014;28(11):1431–5.
17. Storz M, Zepter K, Kamarashev J, Dummer R, Ha AC. Advances in Brief Coexpression of CD40 and CD40 Ligand in Cutaneous T-Cell Lymphoma (Mycosis Fungoides) 1. *Cancer Res*. 2001;61:452–4.
18. Nickoloff BBJ, Nestle F, Zheng X, Turka LA. T Lymphocytes in Skin Lesions of Psoriasis and Mycosis Fungoides Express B7-1: A Ligand for CD28. *Blood*. 1994;83(9):2580–6.
19. Kakinuma T, Sugaya M, Nakamura K, Wakugawa M, Matsushima K, Tamaki K. Thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) in mycosis fungoides: serum TARC levels reflect the disease activity of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(1):23–30.
20. Girardi M, Heald PW WL. The Pathogenesis of Mycosis Fungoides. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1978–88.
21. Vieyra-garcia PA, Wei T, Naym DG, Fredholm S, Fink- R, Cerroni L, et al. Europe PMC Funders Group STAT3 / 5-Dependent IL9 Overexpression Contributes to Neoplastic Cell Survival in Mycosis Fungoides. *Clin Cancer Res*. 2016;22(13):3328–39.
22. Kieffer J, Fuhlbrigge R, Armerding D, Robert C, Ferenczi K, Camphausen R, et al. Neutrophils, Monocytes, and Dendritic Cells Express the Same Specialized Form of PSGL-1 as Do Skin-Homing Memory T Cells: Cutaneous Lymphocyte Antigen. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;285(3):577–87.
23. Beyer M, Möbs M, Humme D, Sterry W. Pathogenesis of Mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(8):594–8.
24. Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL, Varghese A, Hoppe RT. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. *Arch Dermatol*. 1996;132(11):1309–13.
25. Dirschka T, Hartwig R, Oster-Schmidt C. *Klinikleitfaden Dermatologie*. Elsevier; 2011. 444-448 p.

26. Ahn CS, Alsayyah A, Sangüeza OP. Mycosis Fungoides: An Updated Review of Clinicopathologic Variants. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(12):933–51.
27. Smoller BR, Bishop K, Glusac E, Kim YH, Hendrickson M. Reassessment of histologic parameters in the diagnosis of mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(12):1423–30.
28. Dugas-Breit S, Schulze H-J, Hallermann C. Neue und altbewährte Therapieoptionen bei Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom – eine aktuelle Bestandsaufnahme New and established treatment options for mycosis fungoides and Sézary syndrome – an update. *JDDG*. 2014;12(7):561–70.
29. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): Part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):223.e1-223.e17.
30. Stadler R, Assaf C, Klemke C-D, Nashan D, Weichenthal M, Dummer R, et al. AWMF 032/027 - S2k - Kurzleitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82-C86). AWMF online; 2012.
31. Duvic M, Sherman M, Wood G, Kuzel T, Olsen E, Foss F, et al. A phase II open-label study of recombinant human interleukin-12 in patients with stage IA, IB, or IIA mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):807–13.
32. Virmani P, Zain J, Rosen S, Querfeld C. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Dermatol Clin*. 2015;33(4):807–18.
33. Smoller BR, Santucci M, Woods GS et al. Histopathology and genetics of cutaneous T-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17:1277–311.
34. Pereyo NG, Requena L, Galloway J, Sanguenza OP. Follicular mycosis fungoides: A clinicohistopathologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(4):563–8.
35. Rodney IJ, Kindred C, Angra K, Qutub ON, Villanueva AR, Halder RM. Hypopigmented mycosis fungoides: A retrospective clinicohistopathologic study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;808–14.
36. Furlan FC, De Paula Pereira BA, Da Silva LF, Sanches JA. Loss of melanocytes in hypopigmented mycosis fungoides: A study of 18 patients. *J Cutan Pathol*. 2014;41(2):101–7.
37. Lambroza E, Cohen SR, Phelps R, Lebwohl M, Braverman IM, DiCostanzo D. Hypopigmented variant of mycosis fungoides: Demography, histopathology, and treatment of seven cases. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(6):987–93.
38. El-Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Medeiros LJ, McCalmont TH. Hypopigmented mycosis fungoides: frequent expression of a CD8+ T-cell phenotype. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(4):450–7.

39. Castano E, Glick S, Wolgast L, Naeem R, Sunkara J, Elston D, et al. Hypopigmented mycosis fungoides in childhood and adolescence: A long-term retrospective study. *J Cutan Pathol*. 2013;40(11):924–34.
40. Smoller BR, Steward M WR. A case of Woringer-Kolopp disease with Ki-1 (CD30)+ cytotoxic/suppressor cells. *Arch Dermatol*. 1992;128:526–9.
41. Larson K, Wick MR. Pagetoid Reticulosis: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Dermatopathology*. 2016;3(1):8–12.
42. Haghighi B, Smoller BR, LeBoit PE, Warnke R a, Sander C a, Kohler S. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Mod Pathol*. 2000;13(5):502–10.
43. Beigi PKM. Clinician's Guide to Mycosis Fungoides. *Clinician's Guide to Mycosis Fungoides*. Springer; 2017. 35-36 p.
44. Kempf W, Ostheeren-michaelis S, Paulli M, Lucioni M, Wechsler J, Audring H, et al. Granulomatous Mycosis Fungoides and Granulomatous Slack Skin. *Arch Dermatol*. 2008;144(12):1609–17.
45. Li JY, Pulitzer MP, Myskowski PL, Dusza SW, Horwitz S, Moskowitz A, et al. A case-control study of clinicopathologic features, prognosis, and therapeutic responses in patients with granulomatous mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):366–374.e4.
46. Bowman P, Hogan D, Sanusi I. Mycosis fungoides bullosa: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:934–9.
47. Xu X, Huang Y, Lin L. Bullous mycosis fungoides: report of a case complicated by Kaposi's varicelliform eruption. *J Dermatol*. 2013;40:844–7.
48. Willemze R, Scheffer E, van Vloten W. Mycosis fungoides simulating acanthosis nigricans. *Am J Dermatopathol*. 1985;7:367–71.
49. Wolf P, Cerroni L, Kerl H. Mycosis fungoides mimicking perioral dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 1992;17:132–4.
50. Su L, Kim Y, LeBoit P. Interstitial mycosis fungoides, a variant of mycosis fungoides resembling granuloma annulare and inflammatory morphea. *J Cutan Pathol*. 2002;29:135–41.
51. Koochek A, Fink-puches R, Cerroni L. Coexistence of Patch Stage Mycosis Fungoides and Interstitial Granuloma Annulare in the Same Patient : A Pitfall in the Clinicopathologic Diagnosis of Mycosis Fungoides. *Am J Dermatopathol*. 2012;34(2):198–202.
52. Abbott RA, Sahni D, Robson A, Agar N, Whittaker S, Scarisbrick JJ. Poikilodermatous mycosis fungoides: A study of its clinicopathological, immunophenotypic, and prognostic features. *J Am Dermatology*. 2011;65(2):313–9.

53. Oliwiecki S, Ashworth J. Mycosis fungoides with a widespread follicular eruption, comedones and cysts. *Br J Dermatol.* 1992;127:54–6.
54. Aloï F, Tomasini C, Pippione M. Mycosis fungoides and eruptive epidermoid cysts: a unique response of follicular and eccrine structures. *Dermatology.* 1993;187:273–7.
55. Nakai N, Hagura A, Yamazato S, Katoh N. Mycosis fungoides palmaris et plantaris successfully treated with radiotherapy : Case report and mini-review of the published work. *J Dermatol.* 2014;4(September 2013):63–7.
56. Resnik K, Kantor G, Lessin S, Al. E. Mycosis fungoides palmaris et plantaris. *Arch dermatology Dermatol.* 1995;131:1052–6.
57. Cerroni L, Fink-Puches R, El-Shabrawi-Caelen L, Soyer H, LeBoit P, Kerl H. Solitary skin lesions with histopathologic features of early mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol.* 1999;21:518–24.
58. Ally MS, Pawade J, Tanaka M, Morris S, Mitchell T, Child F, et al. Solitary mycosis fungoides : A distinct clinicopathologic entity with a good prognosis A series of 15 cases and literature review. *J Am Dermatology.* 2012;67(4):736–44.
59. Requena L, Gonzalez-Guerra E, Angulo J, DeVore AE, Sanguenza OP. Anetodermic mycosis fungoides: a new clinicopathological variant of mycosis fungoides. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):157–62.
60. Marzano A V, Borghi A, Facchetti M, Alessi E. Ichthyosiform Mycosis fungoides. 2002;124–9.
61. Kazakov D V., Burg G, Kempf W. Clinicopathological spectrum of mycosis fungoides. Vol. 18, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2004. p. 397–415.
62. Deen K, Brien BO, Wu J. Invisible Mycosis Fungoides : Not to be Missed in Chronic Pruritus. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2015;5(3):213–6.
63. Pujol R, Gallardo F, Llistosella E, Blanco A, Bernardo L, Bordes R, et al. Invisible mycosis fungoides: A diagnostic challenge. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):S168–71.
64. Poszepczynska E, Martinvalet D, Bouloc A, Echchakir H, Cherel Â, Boumsell L, et al. Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma with disseminated pustulosis . Production of high levels of interleukin-8 by tumour cells. 2001;1073–9.
65. Camisa C, Aulisio A. Pustular mycosis fungoides. *Cutis.* 1994;54:202–4.
66. Wakelin S, Steward E, Emmerson R. Poikilodermatous and verrucous mycosis fungoides. *Clin Exp Dermatol.* 1996;21:205–8.
67. Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS, Dc W, Campbell JJ, et al.

- Sézary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets : a biologic rationale for their distinct clinical behaviors Brief report Sézary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets : a biologic rationale for their. 2012;116(5):767–71.
68. Dirschka T, Hartwig R, Oster-Schmidt C. *Klinikleitfaden Dermatologie*. Elsevier; 2011. 448-450 p.
 69. Uddin A, Bennett M, Nayeem K, Marren P, Abushaira H. A case of papular mycosis fungoides : new clinical variant of early mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2007;21(5):685–7.
 70. Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Sanmartín-Jimenez O, Requena C, Guillén-Barona C, Sangüeza OP. Papular mycosis fungoides: Two new cases of a recently described clinicopathological variant of early mycosis fungoides. *J Cutan Pathol*. 2010;37(3):330–5.
 71. Liu Z-H, Wang Y-L, Chen S-Y, Zheng J-H, Qiao G, Shen H, et al. Papular Mycosis Fungoides : A New Clinical Variant of Early and Benign Mcosis Fungoides. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):e381–3.
 72. Neri I, D'Acunto C, Pileri A, Reggiani C, Patrizi A. Papular mycosis fungoides: a new case expanding the spectrum of phenotypic and clinical findings. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011;146(6):505–7.
 73. Noe MH, Drake A, Link BK, Liu V. Papular mycosis fungoides: Report of two patients, literature review, and conceptual re-appraisal. *J Cutan Pathol*. 2013;40(8):714–9.
 74. Brajon D, Bonnet N, Dales J, Berbis P. Mycosis fongoïde papuleux Papular mycosis fungoides. *Ann Dermatol Venereol*. 2013;140(6–7):455–8.
 75. Santamaria-Albertos A, Munos-Martinez R, Alvarez-Gago T, Miranda-Romero A. Papular Mycosis Fungoides on the Legs:A Case Report. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):87–9.
 76. Balta I, Akbay G, Eksioglu M, Astarci M, Ekiz O. Papular mycosis fungoides: a case report and review in the literature. *Indian J Dermatol*. 2015;60(1):107.
 77. Kim SJ, Schaffer A, Lee HY, Seo JY, Park H-J. A Case of Papular Mycosis Fungoides: A New Clinical Variant of Early Mycosis Fungoides. *Ann Dermatol*. 2016;28(3):383–4.
 78. Zackheim H, Jones C, Leboit P, Kashani-sabet M, McCalmont TH, Zehnder J. Lymphomatoid papulosis associated with mycosis fungoides: A study of 21 patients including analyses for clonality. 2003;49(4):620–3.
 79. Altmeyer. Altmeyers Enzyklopedie. In: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/sezary-syndrom-3698>.
 80. Väkevä L, Pukkala E, Ranki A. Increased Risk of Secondary Cancers in Patients with Primary Cutaneous T Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol*.

2000;115(1):62–5.

81. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Tegner E, Larkö O, Johannesson A, Berne B, et al. PUVA and cancer: a large-scale epidemiological study. *Lancet*. 1991;338(8759):91–3.