

# Facies leontina bei chronischer lymphatischer Leukämie

## Leonine Facies in a Patient with Chronic Lymphatic Leukemia

### Autoren

M. Kuske<sup>1</sup>, M. Hering<sup>2</sup>, M. Sergon<sup>3</sup>, S. Beisert<sup>1</sup>, R. Aschoff<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden
- 2 Praxis Dipl. Med. H. Arzberger, Meißen
- 3 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Dresden

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1129-3697> |

Akt Dermatol 2020; 46: 232–235

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Marvin Kuske, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01309 Dresden  
[Marvin.Kuske@uniklinikum-dresden.de](mailto:Marvin.Kuske@uniklinikum-dresden.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Wir berichten über die seltene Entwicklung einer Leukaemia cutis, die sich als Facies leontina bei einem Patienten mit seit 4 Jahren bekannter chronischer lymphatischer Leukämie

manifestierte. In Zusammenschau der Histomorphologie und des immunhistochemischen Phänotyps zeigte sich in der Dermis ein monomorphes Infiltrat von kleinen lymphatischen Zellen mit runden chromatindichten Zellkernen sowie Koexpression von CD20, CD5 und CD23. Dazwischen eingestreut waren einzelne CD3-positive T-Zellen. Obwohl die Facies leontina am häufigsten mit der lepromatösen Lepra oder einem kutanen T-Zell-Lymphom assoziiert ist, sollte insbesondere bei älteren Menschen auch an eine zugrundeliegende Leukämie gedacht werden.

### ABSTRACT

We report on the rare development of leukemia cutis, which manifested as leonine facies in a patient with chronic lymphocytic leukemia known for 4 years. Histomorphology and immunohistochemical phenotype showed a monomorphic infiltrate of small lymphoid cells with round chromatin dense nuclei and coexpression of CD20, CD5 and CD23, interspersed with single CD3-positive T cells. Although leonine facies is most often associated with lepromatous leprosy or cutaneous T-cell lymphoma, underlying leukemia should also be considered, especially in elderly people.

## Einleitung

Die Facies leontina oder leonina (lateinisch „Löwengesicht“) beschreibt die morphologische Manifestation einer diffusen dermalen Infiltration des Gesichts. Es resultieren vergrößerte Gesichtszüge, die v. a. die Stirn, Nase, Lippen, Augenlider und Ohren betreffen. Sie tritt bei verschiedenen Erkrankungen auf und wurde klassischerweise bei der lepromatösen Lepra beschrieben.

## Kasuistik

### Anamnese

Ein 69-jähriger Patient wurde uns von seiner betreuenden Hautärztin aufgrund von seit 6 Monaten bestehenden, grobwulstigen, violetten Knoten im Gesicht zugewiesen. Die symptomlosen Hautveränderungen hatten zunächst auf der Nase begonnen, im Verlauf kamen auch zunehmend knotige Veränderungen an den Wangen, den Augenbrauen und den Ohren hinzu. Als Grunderkrankungen bestand seit 4 Jahren eine

chronische lymphatische Leukämie, welche bisher nicht behandlungspflichtig war. Eine B-Symptomatik bestand nicht. An weiteren Diagnosen war bei dem Patienten eine arterielle Hypertonie bekannt, welche mit Hydrochlorothiazid und Lercanidipin behandelt wurde.

### Aufnahmebefund

Bei Vorstellung sah man im Gesicht, insbesondere über den Augenbrauen, an den Wangen, der Stirn und den Ohren, wulstartige, weiche, erythematöse Knoten. Die Nase war Rhinophym-artig erythematös infiltriert mit deutlich erkennbaren Teleangiektasien (► **Abb. 1 a, b**). Vergrößerte Lymphknoten ließen sich zervikal, axillär und inguinal beidseits palpieren.

Aufgrund der Hautveränderungen und unter Berücksichtigung der Anamnese wurde neben einer umfassenden Labor Diagnostik eine diagnostische Exzision von einem repräsentativen Hautareal von der Stirn mittig links zur histologischen und immunhistologischen Diagnosesicherung durchgeführt.



► **Abb. 1 a, b** Patient mit knotigem kutanen Infiltrat der chronischen lymphatischen Leukämie vor Therapie. **c, d** Befund nach 3-monatiger Therapie (3 von 6 geplanten Zyklen Bendamustine und Rituximab).

## Histologie

Die (Immun-)Histologie passte zu einem spezifischen Infiltrat bei bekannter chronischer lymphatischer Leukämie. Subepidermal zeigte sich eine ausgeprägte Infiltration von monomorphen lymphoiden Zellen mit Koexpression von CD20, CD5 und CD23 (► **Abb. 2**).

## Laboruntersuchungen

Erhöht waren: Leukozyten 21,4 Gpt/l, Lymphozyten 8,99 Tsd/ $\mu$ l, neutrophile Granulozyten 6,42 Tsd/ $\mu$ l. Erniedrigt waren: Hämoglobin 7,9 mmol/l, MCH 17,9 g/dl. Normwertig waren: Hämatokrit 44%, Erythrozyten 4,72 Tsd/ $\mu$ l, Thrombozyten 243 Tsd/mcl, MCV, eosinophile Granulozyten 0,43 Tsd/ $\mu$ l und basophile Granulozyten 0,00 Tsd/ $\mu$ l. Standardserumanalyse: Normwertig waren: Kreatinin, Harnsäure, Natrium, Kalium, LDH, GOT, GPT, g-GT.

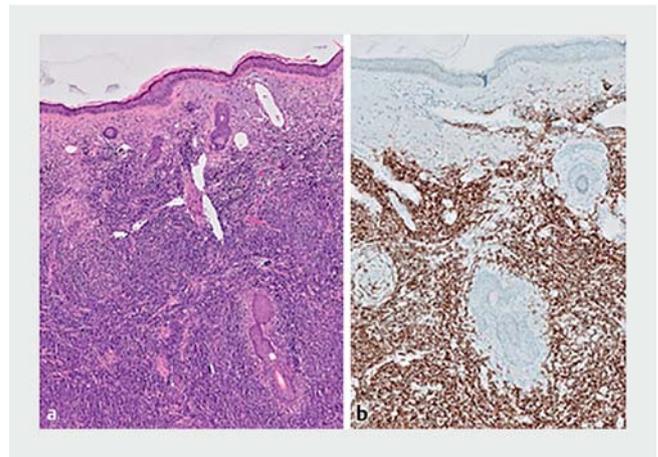
## Immunzytologischer Befund

Fluorescence-activated cell sorting (FACS) – Analyse: Es lag der für eine chronische lymphatische Leukämie typische Immunphänotyp vor: Nachweis einer reifen B-lymphatischen Population (53%) mit Expression von CD5, CD19 und CD23 sowie schwacher Expression von CD20, CD22 und CD79b und fehlender Expression von CD10 und FMC7. CD38 wurde auf 90% der B-Zellen exprimiert. Es bestand eine Leichtkettenrestriktion Lambda.

## Molekularzytogenetischer Befund

Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) – Analyse: An peripheren Blutaussstrichen wurden Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungen mit Sonden durchgeführt, die die Zentromer-Region von Chromosom 12, das DLEU-Gen (13q14), die anonymen Loci D13S319 und D13S25 (13q14), das SEC63-Gen (6q21), das MYB-Gen (6q23), das ATM-Gen (11q22) bzw. das TP53-Gen (17p13) markieren. In je 100 analysierten Interphase-Kernen fand sich weder eine Deletion der Gene SEC63, MYB, ATM, TP53, DLEU bzw. der Loci D13S319 und D13S25 noch eine Trisomie 12.

Ferner wurde eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung mit Sonden durchgeführt, die spezifisch den IGH-Locus (14q32)



► **Abb. 2 a** Histologischer Schnitt mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung: Diffuse Infiltration der Dermis durch ein monomorphes kleinzelliges Lymphzellinfiltrat,  $\times 5$ . **b** Immunhistologische Färbung: Expression von CD20 durch die Tumorzellen,  $\times 10$ .

bzw. das CCND1-Gen (11q13) markieren. In allen 100 ausgewerteten Interphase-Kernen fand sich kein Hinweis auf das Vorliegen eines IGH-CCND1-Rearrangements, dem molekulargenetischen Korrelat der t(11;14)(q13;q32).

## Molekulargenetik

Nachweis einer IGHV3-23\*01-Mutation bei 2,4% der Immunglobuline im Bereich der variablen Region der schweren Kette (Methode: Sanger-Sequenzierung). Kein Nachweis einer Mutation im TP53-Gen (Methode: Next Generation Sequencing).

## Sonderuntersuchungen

In der durchgeführten Computertomografie-Untersuchung von Thorax und Abdomen sah man mediastinal, axillär beidseits, mesenterial, retrokrural sowie inguinal beidseits bis zu 2,5 cm im Querdurchmesser messende Lymphome. Des Weiteren zeigte sich eine Splenomegalie mit einem Maximaldurchmesser längs von 15 cm und quer von 7,5 cm.

► **Tab. 1** Krankheiten, bei denen über die Manifestation einer Facies leontina berichtet wurde; AML: akute myeloische Leukämie, CLL: chronische lymphatische Leukämie.

Diagnose	Ref.	Diagnose	Ref.
<b>Infektionen</b>		<b>Photodermatosen</b>	
Lepra	[2]	Photoallergische Dermatosen	[12]
Trichodysplasia spinulosa	[3]	<b>Primäre Hautkrankheiten</b>	
<b>Neoplastische Erkrankungen</b>		Morbus Darier	[13]
Leukämie	AML	Rhinophym/ Rosazea/Talgdrüsenhyperplasie	[14, 15]
	CCL	<b>Stoffwechselstörungen</b>	
Sézary-Syndrom	[7]	Lichen myxoedematosus	[16]
Mycosis fungoides	[8]	<b>Granulomatöse Erkrankungen</b>	
Systemische Mastozytose	[9]	Sarkoidose	[17]
Multiple familiäre Trichoepitheliome	[10]	<b>Syndrome</b>	
Histiozytose	[11]	Pachydermoperiostosis	[18]

## Therapie und Verlauf

Entsprechend der Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie zur chronischen lymphatischen Leukämie [1] wurde bei körperlichen, über 65-jährigen Patienten ohne relevante Begleiterkrankungen und molekulargenetische Risikofaktoren (del(17p) und/oder TP53-Mutation) eine Chemoimmuntherapie mit Bendamustin und dem CD20-Antikörper Rituximab eingeleitet.

Die alternativen Behandlungsoptionen mit oralem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (Ibrutinib) oder intensiver Chemotherapie (Rituximab mit Fludarabin und Cyclophosphamid) wurden nach Diskussion mit dem Patienten und Abwägung von Therapiedauer und Komplikationsrisiken verworfen.

Die Wiedervorstellung in unserer Hautklinik erfolgte nach 3 von 6 monatlich verabreichten Zyklen. Bereits hier zeigte sich klinisch ein deutliche Abnahme der grobwulstigen, violetten Knoten im Gesicht (► **Abb. 1 c, d**).

## Diskussion

Wir berichten über einen Patienten mit der seltenen Entwicklung einer Facies leontina als Leukaemia cutis bei einer seit 4 Jahren bekannten chronischen lymphatischen Leukämie. Die Facies leontina ist ein rein deskriptiv-symptomatischer Begriff und kann sich bei verschiedensten Erkrankungen manifestieren (► **Tab. 1**) [2–18]. Am häufigsten ist die Facies leontina mit der lepromatösen Lepra oder dem kutanen T-Zell-Lymphom assoziiert.

Bei unserem Patienten zeigte sich histologisch bzw. immunhistologisch ein monomorphes Infiltrat aus atypischen, kleinen, zytoplasmaarmen Lymphozyten mit Expression von CD20, CD5 und CD23. Beim durchgeführten Staging mittels Computertomografie-Untersuchung von Thorax und Abdomen sah man eine Lymphknotenbeteiligung mediastinal, axillär beidseits, mesenterial, retrokrural und inguinal beidseits sowie eine Splenomegalie. Aufgrund der Hämoglobin- und Thrombozy-

tenwerte ließ sich die chronische lymphatische Leukämie nach Binet ins Stadium B klassifizieren.

Kutane Manifestationen bei Leukämien sind morphologisch sehr heterogen und lassen sich in 2 Gruppen einteilen: unspezifische Läsionen und spezifische leukämische Infiltrationen, die auch als Leukaemia cutis bezeichnet werden. Zu den unspezifischen Läsionen gehören Hämorrhagien, ein generalisierter Juckreiz, die Erythrodermie, das Pyoderma gangraenosum, die Urtikaria, das Erythema multiforme, das Erythema nodosum, die akute febrile neutrophile Dermatoze, eine Pannikulitis und eine leukozytoklastische Vaskulitis. Diese unspezifischen Hautläsionen finden sich bei etwa einem Drittel der Patienten mit Leukämie [19]. Spezifische leukämische Infiltrationen, das heißt eine Leukaemia cutis, ist dagegen bei der chronischen lymphatischen Leukämie relativ selten und tritt weit weniger häufig auf als bei T-Zell-Leukämien oder Lymphomen [20]. Agnew et al. untersuchten 750 Fälle von chronischer lymphatischer Leukämie und identifizierten nur 3 Fälle von Leukaemia cutis [21]. Das klinische Bild der Leukaemia cutis ist variabel und umfasst Maculae, Papeln, Noduli und Plaques [19]. Eine Facies leontina ist bisher nur in sehr wenigen Fällen bei einer Leukämie, insbesondere bei der chronischen lymphatischen Leukämie, beschrieben worden (► **Tab. 1**).

Der Mechanismus für die Migration der leukämischen Zellen in die Haut und damit die Entstehung der Facies leontina ist bisher unklar. Auffallend ist, dass bei fast der Hälfte der Patienten mit kutaner Manifestation einer chronischen lymphatischen Leukämie die Leukaemia cutis in unmittelbarer Nähe zu einer anderen Hautkrankheit oder im Bereich einer abgeheilten Hauterkrankung wie z.B. einem Herpes Zoster beobachtet wird [22]. Dieses Phänomen wird als „Wolfs isotope Reaktion“ beschrieben, d.h. das Auftreten einer neuen Hauterkrankung an der gleichen Stelle einer nicht verwandten, teils bereits abgeheilten Dermatoze. Es wurden viele ätiopathogenetische Mechanismen vorgeschlagen, darunter neurale, vaskuläre und immunologische Faktoren. Obwohl ein lokales immunologi-

sches Ungleichgewicht als der wichtigste Faktor angesehen wird, ist die genaue Pathogenese noch unklar [23].

In unserem Fall bestand bei dem Patienten vor der Manifestation der Facies leontina eine ausgeprägte aktinische Elastose im Gesicht. Beruflich war der Patient als Dachdecker jahrelang einer erhöhten UV-Strahlung ausgesetzt gewesen. Gegebenenfalls könnte diese aktinische Elastose die Einwanderung der B-Lymphozyten in die Haut begünstigt haben.

Zusammenfassend sollte bei knotig-erythematösen, teleangiektatischen Hautveränderungen im Gesicht im Sinne einer Facies leontina insbesondere bei älteren Patienten immer eine zugrunde liegende Leukämie mitbedacht werden. Diese lässt sich mittels Hautbiopsie leicht diagnostizieren. Bei den bisher publizierten Fällen einschließlich des hier dargestellten Falls zeigte sich ein jeweils gutes Ansprechen der Hautveränderungen auf die eingeleitete Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie.

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie, Kurzversion 1.0, 2018. AWMF Registernummer: 018-032OL, 2018. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/> (abgerufen am: 28.02.2020)
- [2] Salgado CG, Barreto JG. Images in clinical medicine. Leonine facies: lepromatous leprosy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1433
- [3] Leitenberger JJ, Abdelmalek M, Wang RC et al. Two cases of trichodysplasia spinulosa responsive to compounded topical cidofovir 3% cream. *JAAD Case Rep* 2015; 1: S33–S35
- [4] Fadilah SA, Alawiyah AA, Amir MA et al. Leukaemia cutis presenting as leonine facies. *Med J Malaysia* 2003; 58: 102–104
- [5] Plaza T, Seiler B, von den Driesch P. Rosazea-artige kutane Infiltration des Gesichtes (Facies leontina) bei chronisch-lymphatischer Leukämie. *Akt Dermatol* 2005; 31: 388–390
- [6] Mintz EM, Marneros A, Grossman ME. Leukemic leonine facies: a manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 1217–1219
- [7] Morris L, Tran J, Duvic M. Non-Classic Signs of Sézary Syndrome: A Review. *Am J Clin Dermatol* 2020. doi:10.1007/s40257-020-00501-7 [Epub ahead of print]
- [8] Brown DN, Wieser I, Wang C et al. Leonine facies (LF) and mycosis fungoides (MF): A single-center study and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 976–986
- [9] Chodkiewicz HM, Cohen PR. Systemic mastocytosis-associated leonine facies and eyebrow loss. *South Med J* 2011; 104: 236–238
- [10] Singh S, Sondhi P, Yadav D et al. Multiple Familial Trichoepitheliomas Presenting as Leonine Facies. *Indian Dermatol Online J* 2017; 8: 358–360
- [11] Chen C, Nguyen GH, Zeng YP. Indeterminate Cell Histiocytosis Presenting with Leonine Facies. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 463–464
- [12] Ravic-Nikolic A, Milicic V, Ristic G et al. Actinic reticuloid presented as facies leonine. *Int J Dermatol* 2012; 51: 234–236
- [13] Kositkuljorn C, Suchonwanit P. Darier's Disease: Report of a Case with Facial Involvement. *Case Rep Dermatol* 2019; 11: 327–333
- [14] Wee JS, Tan KB. Phymatous rosacea presenting with leonine facies and clinical response to isotretinoin. *Australas J Dermatol* 2017; 58: 72–73
- [15] Abdel-Halim MRE, El-Nabarawy E, El-Tawdy A et al. Leonine facies and neck papules. *Int J Dermatol* 2019; 58: 797–799
- [16] Peter LM, Ammoury A, Chiavassa-Gandois H et al. Scleromyxoedema with associated peripheral neuropathy: successful treatment with thalidomide. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 606–610
- [17] Ho B, Choi KS, Ochoa W et al. Atypical manifestations of sarcoidosis in Hispanic male. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2019; 9: 271–274
- [18] Siddiqui MR, Siddiqui FM. A man with leonine facies. *BMJ Case Rep* 2012; pii: bcr1020115057. doi:10.1136/bcr.10.2011.5057
- [19] Paydas S, Zorludemir S. Leukaemia cutis und leukämische Vaskulitis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 773–779
- [20] Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 855–865
- [21] Agnew K, Ruchlemer R, Catovsky D et al. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1129–1135
- [22] Thiesen I, Wehkamp U, Brüggemann M et al. Skin involvement by chronic lymphocytic leukaemia is frequently associated with unrelated neoplastic or inflammatory cutaneous disease and is not indicative of general disease progression. *Br J Dermatol* 2019; 180: 227–228
- [23] Mahajan R, De D, Saikia UN. Isotopische Reaktion des Wolfes: Bericht eines Falles und Literaturübersicht. *Indische J. Dermatol* 2014; 59: 275–282. doi:10.4103/0019-5154.131401