

Relevanz der subzellulären CD30-Expression auf Mastzellen bei kutaner Mastozytose: retrospektive multizentrische Studie

Aleksandra Kulberg¹, Michael Tronnier¹, Michael P. Schön², Werner Kempf³, Christina Mitteldorf²

1. Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Helios Klinikum Hildesheim, Senator-Braun-Allee 33, 31135 Hildesheim

2. Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen

3. Kempf und Pfaltz Histologische Diagnostik, Affolternstrasse 56, 8050 Zürich, und Klinik für Dermatologie, Universitätsspital Zürich, CH-8091 Zürich

Einleitung

Die Mastozytose ist eine Erkrankungsgruppe, die durch die klonale Expansion von Mastzellen in verschiedenen Organen gekennzeichnet ist. CD30 wird von normalen Mastzellen nicht exprimiert und kann somit als zusätzliches diagnostisches Kriterium verwendet werden.¹ Somit ist CD30 auch als mögliche therapeutische Zielstruktur interessant. Erste Untersuchungen an systemischen Mastozytosen legen nahe, dass die Wirkung von Brentuximab-Vedotin (BV) mit der subzellulären Lokalisation von CD30 zusammenhängt. Ein therapeutischer Effekt konnte insbesondere bei oberflächlicher/membranöser Lokalisation von CD30 erreicht werden.²

Material und Methoden

Wir haben eine retrospektive multizentrische Studie anhand 147 Formalin-fixierter Paraffin-eingebetteter und (immun-) histochemisch gefärbter Hautbiopsien von 143 Patienten mit kutanen Mastzellinfiltraten durchgeführt. Klinische Daten wie Alter, Geschlecht, Lokalisation der Probebiopsie, klinische Fragestellung und histologische Diagnose wurden anonymisiert erhoben. Die Intensität der Mastzellinfiltrate wurde wie folgt graduiert: +, ++, +++, +++++ (Abb. 1 A-D). Falls eosinophile Granulozyten (EG) vorhanden waren wurde die Dichte in +, ++, +++ stratifiziert (Abb. 2 A-C). Die CD30-Expression wurde als Prozentanteil CD30-positiver Mastzellen in Bezug auf die gesamten Mastzellen angegeben. Die CD30-Expressionsmuster (zytoplasmatisch, membranös, Golgi) wurde als Prozentanteil in Bezug auf die CD30-positiven Mastzellen evaluiert. Die Statistik wurde mittels SPSS für Windows, Version 24.0 (SPSS, Inc., U.S.A.) durchgeführt, $p < 0,05$ stellte das Signifikanzniveau dar.

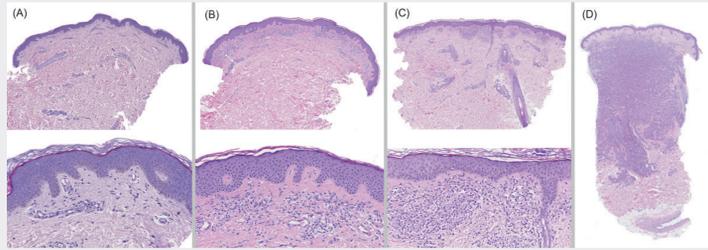


Abb. 1A-D: Unterschiedliche Intensität der Mastzellinfiltrate: 1A +, 1B ++, 1C +++, 1D +++++.

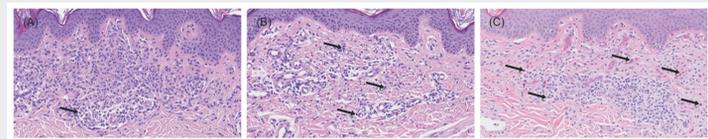


Abb. 2A-C: Dichte der eosinophilen Granulozyten (Pfeile) im Infiltrat: 2A +, 2B ++, 2C +++++.

Ergebnisse

147 Biopsien von 143 Patienten wurden untersucht. 58% waren weiblich, das durchschnittliche Alter betrug 34 Jahre. Die meisten Biopsien wurden vom Stamm (46%) und von den unteren Extremitäten (43%) entnommen, seltener von den oberen Extremitäten und Kopf/Hals Bereich. In 4% wurde unter Lokalisation „disseminiert“ angegeben. In 4 Biopsien fehlte diese Angabe. In 48% war die Mastzellendichte gering (+) bis moderat (++) . Eine hohe bis sehr hohe Dichte konnte nur in 16% bzw. 7% beobachtet werden.

EG waren in 58% der Biopsien vorhanden. In niedriger Dichte (+) in 78%, in mäßiger (++) in 11% und in höherer (+++) in 12%.

In allen Biopsaten zeigten die Mastzellen eine CD30-Expression (cut-off: $\geq 1\%$), wobei zu 99% eine zytoplasmatische Anfärbung verzeichnet wurde (Abb. 3A). 61% der Fälle zeigten eine Kombination mit einer membranösen Expression (Abb. 3B-C). In einem Fall konnte nur ausschließlich eine membranöse Expression nachgewiesen werden. Eine Golgi Expression konnte nicht beobachtet werden.

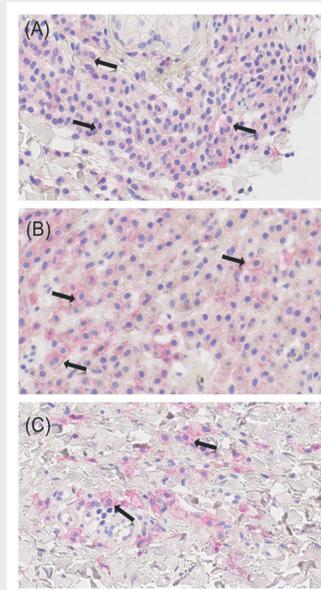


Abb. 3A-C: 3A zytoplasmatische CD30-Expression, 3B-C Kombination mit einer Membranexpression.

Patientinnen und ältere Probanden zeigten den Trend einer niedrigeren Mastzellendichte. Alter und Geschlecht hatten weder einen Einfluss auf die prozentuale CD30-Expression oder das CD30-Expressionsmuster. Eine membranöse CD30-Expression war häufiger in Biopsaten mit höherer Mastzellintensität (+++++) zu finden, als auch mit einer höheren prozentualen CD30-Expressionsrate (Abb. 4 A-D). Andererseits prädominierte die zytoplasmatische Expression in Biopsaten mit niedriger Mastzellanzahl (+). Eine niedrige EG-Dichte konnte mit einer niedriger Mastzellendichte korreliert werden. Ein Einfluss auf die CD30-Expression seitens der EG konnte nicht festgestellt werden.

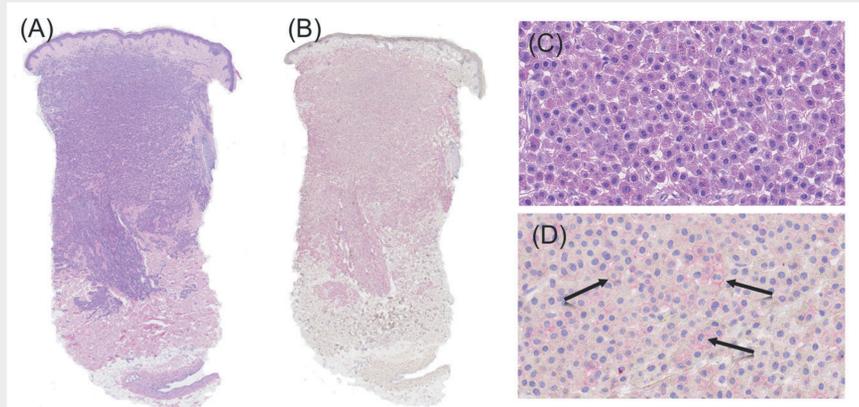


Abb. 4A-D: Mastozytom mit sehr hoher Mastzellendichte sowie hoher membranöser CD30-Expression (Pfeile).

Diskussion

Normale Mastzellen in reaktiven Erkrankungen wie z.B. Urtikaria, exprimieren kein CD30. Daher kann dieser Marker zum Identifizieren von neoplastischen Mastzellen genutzt werden.¹ Die Sensitivität scheint im Vergleich zu CD2 und CD25 höher zu sein, was insbesondere bei Infiltraten mit milder bis moderater Zelldichte nützlich sein kann.³ Bei systemischen Mastozytosen wurde die zytoplasmatische Expression von CD30 an Mastzellen in Knochenmarkbiopsaten mit einer schlechteren Prognose korreliert. In kutanen Infiltraten konnte dies nicht bestätigt werden.^{4,7} Die CD30-Expression generell, als insbesondere deren subzelluläre Lokalisation, ist auch als mögliches therapeutisches Target interessant. Blatt et al. belegen in in-vivo Experimenten, dass ein Therapieansprechen auf den anti-CD30-Antikörper BV nur bei membranöser CD30-Expression eintritt.⁸ Die unterschiedlichen Expressionsmuster von CD30 sind möglicherweise ein Hinweis auf verschiedene subzelluläre Regulationsmechanismen mit einer unterschiedlichen Funktion von CD30 wie bereits bei Mycosis fungoides vermutet.⁹ Zusammenfassend stellt die CD30-Expression auf Mastzellen nicht nur einen wichtigen diagnostischen Marker, sondern auch ein mögliches Therapietarget dar. Die Lokalisation der CD30-Expression spielt hier eine entscheidende Rolle. Die Ergebnisse legen den Rückschluss nahe, dass aufgrund der hohen und häufig membranösen CD30-Expression auf Mastzelle eine Therapie mit BV erfolgreich sein könnte.

Literatur

1. Valent P, Sotlar K, Horny HP, Arock M, Akin C. World Health Organization Classification and Diagnosis of Mastocytosis. Update 2023 and Future Perspectives. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023 Nov;43(4):627-649.
2. Borate U, Mehta A, Reddy V, Tsai M, Josephson N, Schnadig I. Treatment of CD30-positive systemic mastocytosis with brentuximab vedotin. *Leuk Res*. 2016. 44:25-31.
3. Greenberger S, Landov H, Confino Y, Vaknine H, Avivi C, Baum S et al. Immunophenotype of pediatric-onset mastocytosis does not correlate with clinical course. *Pediatr Dermatol*. 2019;36:477-81.
4. Russano de Paiva Silva G, Tournier E, Sarian LO et al. Prevalence of CD30 immunostaining in neoplastic mast cells: A retrospective immunohistochemical study. *Medicine*. 2018;97(21).
5. Sotlar K, Cerny-Reiterer S, Petat-Dutter K, Hessel H, Berezowska S, Müllauer L et al. Aberrant expression of CD30 in neoplastic mast cells in high-grade mastocytosis. *Mod Pathol*. 2011;24:585-95.
6. Valent P, Sotlar K, Horny HP. Aberrant expression of CD30 in aggressive systemic mastocytosis and mast cell leukemia: a differential diagnosis to consider in aggressive hematopoietic CD30-positive neoplasms. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:740-4.
7. Poirier E, Fraïtag S, Tezenas du Montcel S, Moguelet P, Charlotte F, Lortholary O et al. CD30 expression in cutaneous lesions of systemic mastocytosis: clinical, biological and histopathological analysis of 27 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:e344-e7.
8. Blatt K, Cerny-Reiterer S, Schwaab J, Sotlar K, Eisenwort G, Stefanzi G et al. Identification of the Ki-1 antigen (CD30) as a novel therapeutic target in systemic mastocytosis. *Blood*. 2015;126:2832-41.
9. Mitteldorf C, Kampa F, Strobel P, Schön MP, Kempf W. Intraindividual variability of CD30 expression in mycosis fungoides-implications for diagnostic evaluation and therapy. *Histopathology*. 2022;81:55-64.