

Multilokuläres Borrelien-assoziiertes Pseudolymphom

Multilocular Borrelia-Associated Pseudolymphoma

Autoren

K. Meier^{1,2}, M. Schaller², A. S. Yazdi^{3,2}

Institute

- 1 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité Universitätsmedizin, Berlin
- 2 Universitäts-Hautklinik, Tübingen
- 3 Klinik für Dermatologie und Allergologie, Uniklinik RWTH Aachen

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0981-8112> |

Online-Publikation: 16.1.2020 |

Akt Dermatol 2020; 46: 272–274

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Katharina Meier, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité Universitätsmedizin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

Katharina.Meier@charite.de

ZUSAMMENFASSUNG

Kutane Pseudolymphome sind reaktive lymphoproliferative T- oder B-Zellinfiltrate, die sowohl klinisch als histologisch dem Bild eines kutanen Lymphoms entsprechen können.

Wir stellen einen Patienten mit einem seit 2 Jahren bestehenden ausgeprägten multilokulären B-Zell-Pseudolymphom am Rücken vor. In der weiteren Diagnostik zeigten sich Antikörper gegenüber Borrelien vom IgG- und IgM-Typ sowie ein CD20-positives Infiltrat, nukleär eine bcl-6-Expression sowie ein Fehlen einer bcl-2-Expression. Es wurde ein IgM-positives Borrelien-assoziiertes multilokuläres Pseudolymphom diagnostiziert und eine Therapie mit Doxycyclin 200 mg/Tag über 3 Wochen eingeleitet.

ABSTRACT

Cutaneous pseudolymphoma are reactive lymphatic infiltrates to known or unknown stimuli that may mimic clinically and histologically malignancies and hence need further investigations for final diagnosis. We present a patient with a 2-year history of infiltrative nodules on his back. Further investigations showed immunohistochemically a CD20-positive infiltrate, nuclear bcl-6 and no expression of bcl-2. Peripheral blood samples showed IgG- as well as IgM-protein-bands for borrelia burgdorferi. We therefore diagnosed an IgM-positive borrelia associated multilocular pseudolymphoma and the patient was treated with doxycycline 200 mg/day for 3 weeks. This led to a complete regression of the tumor.

Anamnese

Wir stellen hier einen 70-jährigen Patienten vor mit seit ca. 2 Jahren bestehenden, langsam Größenprogressierenden Knoten am oberen Rücken.

Erst-/Aufnahmebefund

Klinisch präsentierte sich der Patient mit multiplen, flachen, livid-roten, scharf begrenzten, deutlich indurierten Tumoren am oberen und mittleren Rücken (► **Abb. 1**). Die Lymphknotenstationen waren nicht vergrößert palpabel. Bei Erstvorstellung wurde eine B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Fieber) verneint. Der Kanovsky-Index lag bei 100%.

Befunde diagnostischer Untersuchungen

Eine Gewebeprobe wurde zur Diagnosesicherung entnommen und zeigte histologisch ein die gesamte Dermis umfassendes entzündliches Infiltrat mit teils sehr buntem Kernbild. Neben größeren Lymphozyten und Plasmazellen wies das Infiltrat auch zahlreiche kleine Lymphozyten auf (► **Abb. 2**). Die größeren Zellen stellten sich immunhistochemisch als CD20-positiv dar, während der dichte Saum aus kleinen monomorphen Lymphozyten einen T-Zell-Phänotyp aufwies (CD3). Die CD20-markierten Zellen exprimierten nukleär bcl-6 als Marker für die Keimzeldifferenzierung. Bcl-2, dessen Überexpression bei diffus-großzelligen B-Zell-Lymphomen häufig ist, sparte die CD20-positiv Population aus. Die proliferative Aktivität (Mib1/Ki67) war hoch. Das Präparat wurde aufgrund des bunten Kernbildes und der hohen Proliferation als reaktives B-Zell-dominantes Infiltrat im Sinne eines Pseudolymphoms befundet. Differenzialdiagnostisch kam ein blastäres Keimzentrumslymphom in Betracht.



► **Abb. 1** Multilokuläre, derbe, livid-erythematöse Knoten am Rücken bei Erstvorstellung.

Ergänzende Untersuchungen

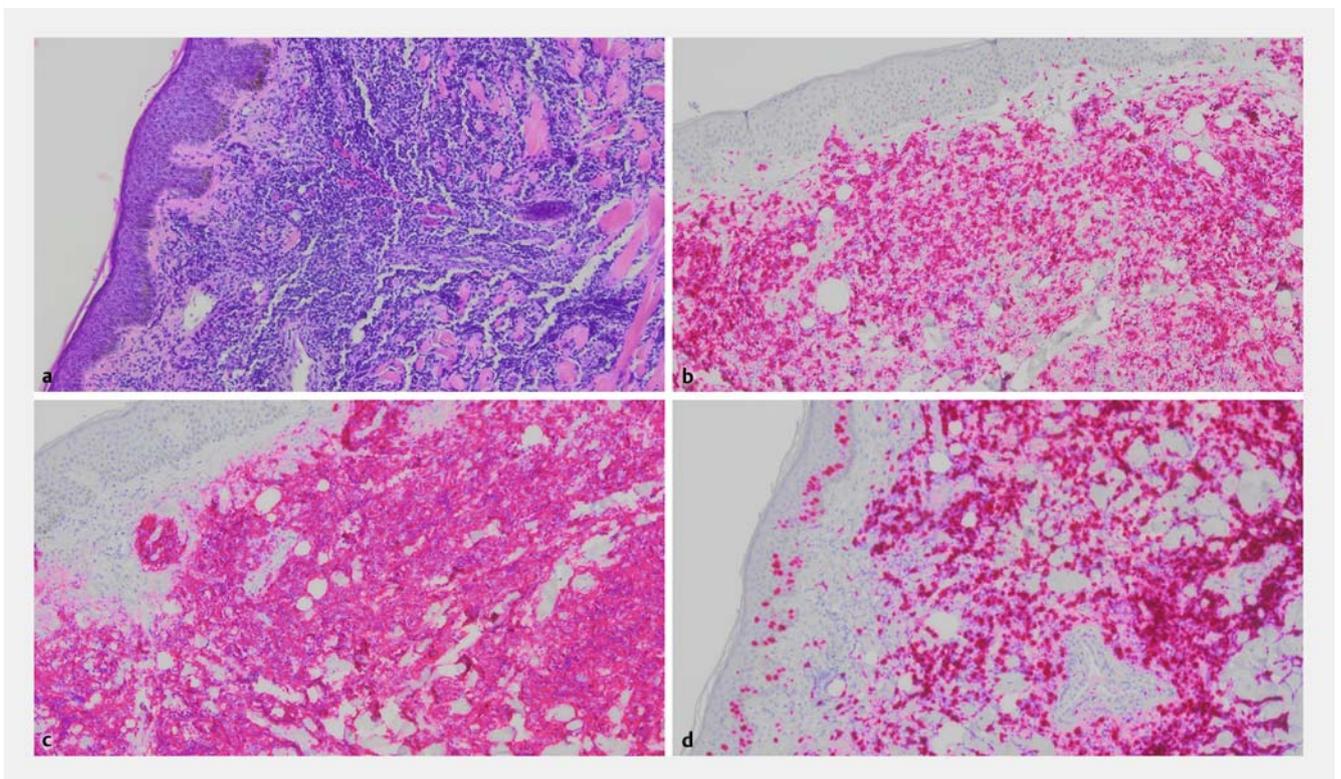
Ein Borreliennachweis am Paraffingewebe mittels PCR gelang nicht. Im peripheren Blut zeigte sich ein diskret erhöhtes beta-2-Mikroglobulin (3.3 mg/dl [Normwert 0,8–2,4 mg/dl]) als Marker lymphatischer Aktivität. LDH und das Differenzialblutbild inklusive der Lymphozyten waren normwertig. Interessanterweise konnten serologisch positive IgM-Banden (VlsE, p41) sowie IgG-Banden (p100, VlsE, p41, p39, p18) gegenüber *Borrelia burgdorferi* im Western Blot detektiert werden. Aufgrund der histologischen Differenzialdiagnose des B-Zell-Lymphoms wurde eine Computertomografie des Hals-Thorax-Abdomen durchgeführt, welche wie auch die Lymphknotenultraschalluntersuchung axillär, inguinal und der Halsweichteile ohne pathologischen Befund verblieb.

Therapie und Verlauf

Der Patient wurde über 21 Tage mit 200 mg Doxycyclin therapiert. 2 Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie verschwanden die flachen Knoten (► **Abb. 3**). Auch in der weiteren Nachsorge verblieb der Patient über Jahre erscheinungsfrei.

Diskussion

Primär kutane B-Zell-Lymphome werden in der WHO-EORTC-Klassifikation in 3 Hauptgruppen aufgeteilt [1]. Die niedrigmalignen Marginalzonen- und Keimzentrumslymphome und die hochmalignen großzellig-diffusen B-Zell-Lymphome, die mit



► **Abb. 2** Immunohistochemische Färbungen: Hämatoxylin-Eosin (a), CD3 (b), CD20 (c) und Ki67 (Mib1) (d).



► **Abb. 3** Abgeheilte Knoten nach 21 Tagen Doxycyclintherapie.

einer schlechten Prognose einhergehen und häufig eine aggressive Therapie erfordern [2]. Von diesen abzugrenzen sind die Pseudolymphome als reaktive lymphatische Infiltrate der Haut. Deren Abgrenzung gegenüber primär kutanen Lymphomen ist oft eine diagnostische Herausforderung für den Histopathologen und den Kliniker. Eine Klassifikation der Pseudolymphome ist aktuell nicht etabliert. Sie werden nach dem jeweilig dominanten lymphozytären Infiltrat in T- oder B-Zell-Pseudolymphome, gemischtzellige Pseudolymphome, CD30-positive Pseudolymphome und nicht weiter klassifizierbare Pseudolymphome unterteilt. Kutane Pseudolymphome wurden erstmalig als Sarcomatosis cutis von Kaposi 1891 beschrieben. Es folgte eine Einordnung Spiegler als Lymphocytoma cutis 1894, sowie als Lymphadenosis benigna cutis 1943 von Bäfverstedt. Als Stimuli werden neben Infektionen mit Borrelien und anderen Iktusreaktionen Injektionen im Rahmen von Impfungen oder Akupunktur, Tattoos und Piercings oder auch Herpes Zoster-Infektionen beschrieben. B-Zell-Pseudolymphome treten gehäuft bei Kindern sowie jungen Erwachsenen auf. Das lokalisierte Pseudolymphom tritt bei Kindern meist am Ohrfläppchen, Skrotum und an den Mamillen auf. Multilokuläre Formen sind vermehrt bei älteren Erwachsenen zu sehen. Viele Pseudolymphome sind selbstlimitierend. Kryotherapien, Exzision, intraläsionale Steroide sowie UV-Licht und photodynamische Therapien stellen die Bandbreite therapeutischer Optionen dar.

Diagnostisch müssen bei kutanen B-Zell-Lymphomen neben klinischen und morphologischen Kriterien auch immunhistolo-

gische Kriterien hinzugezogen werden. Eine eventuelle Klonalität kann neben einer Leichtkettenrestriktion v. a. über einen Klonalitätsnachweis in der PCR gezeigt werden. Hierzu ist ein hoher Lymphozytenanteil sowie eine gute DNA-Qualität (> 300 bp) im untersuchten Gewebe unabdingbar. Die genaue Interpretation der B-Zell-Klonalität erfordert eine Zusammenschau der klinischen und histologischen Bilder, da auch bei bis zu 20% benigner B-Zell-Proliferationen eine Umlagerung der Ig-Genloci nachweisbar ist und umgekehrt bei kutanen B-Zell-Lymphomen der Nachweis nicht in allen Fällen gelingt [3, 4].

Wir stellen hier ein multilokuläres B-Zell-Pseudolymphom vor, welches bei serologischem Nachweis von IgM-Antikörpern gegen *Borrelia burgdorferi* erfolgreich antibiotisch therapiert wurde. Auf eine Klonalitätsanalyse wurde bei dem Patienten nach Nachweis der akuten Borrelioseinfektion zunächst verzichtet. Neben den typischen Borrelien-assoziierten Erkrankungen wie dem Erythema chronicum migrans, dem meist akral lokalisierten Borrelienlymphozytom, können Pseudolymphome auch multilokulär am Stamm auftreten und klinisch wie histologisch ein Keimzentrumslymphom imitieren. Ponzoni et al. konnten in 1 von 98 kutanen Lymphomen Borrelien-DNA detektieren, sodass Borrelien nur sehr selten mit kutanen malignen Lymphomen assoziiert sind [5]. Vereinzelt sind in der Literatur auch Borrelien-assoziierte maligne Lymphome beschrieben, die auf eine antibiotische Therapie eine Besserung zeigten. Der Nachweis gelang i. d. R. über Borrelien-PCR im Gewebe. Der Nachweis einer frischen Infektion mit IgM-Antikörpern ist hingegen selten beschrieben. Bei der Lymphadenosis cutis benigna lassen sich im Gegensatz zu unserem Patienten in den meisten Fällen IgG- (42/47) und nicht wie in unserem Fall IgM-Antikörper nachweisen, die nur in 6% (3/47) aller Lymphozytome auftraten [6].

Interessenkonflikt

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

Literatur

- [1] Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–3785
- [2] Dippel E, Assaf C, Becker JC et al. S2k-Leitlinie – Kutane Lymphome Update 2016 – Teil 2: Therapie und Nachsorge (ICD10 C82–C86). *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 112–123
- [3] Felcht M, Booken N, Stroebel P et al. The value of molecular diagnostics in primary cutaneous B-cell lymphomas in the context of clinical findings, histology, and immunohistochemistry. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 135–143, 43 e1–e4
- [4] Möbs M, Cerroni L, Flaig M et al. Molekulare Diagnostik kutaner Lymphome. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 26–36
- [5] Ponzoni M, Ferreri AJ, Mappa S et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* infection in a series of 98 primary cutaneous lymphomas. *Oncologist* 2011; 16: 1582–1588
- [6] Colli C, Leinweber B, Mullegger R et al. *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 232–240