

Spezifische Hautbeteiligung als erstes klinisches Symptom eines Hodgkin-Lymphoms

Specific Skin Involvement as First Clinical Sign of Hodgkin's Lymphoma

Autoren

S. Troyanova-Slavkova¹, R. Stassart², D. Slavkov³, S.-D. Beloia⁴, A. Monecke⁵, D. Hammerschmidt⁶, C. Bielfeld¹, H. Ziegler¹, L. Soos³, L. Eickenscheidt¹, L. Kowalzik¹

Institute

- 1 Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH
- 3 Klinik für Neurochirurgie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH
- 4 Zentrum für Radiologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH
- 6 Klinik für Innere Medizin I, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH
- 2 Abteilung für Neuropathologie, Department für Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig
- 5 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-115675> |
 Online-Publikation: 29.8.2017 | Akt Dermatol 2017; 43:
 532–536
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. habil. Lutz Kowalzik, Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen GmbH, Postfach 100153, 08505 Plauen
lutz.kowalzik@helios-kliniken.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung der Lymphknoten und des lymphatischen Systems, bei der zusätzlich weitere Organe befallen sein können. Bei etwa 15% aller Lymphome handelt es sich um ein Hodgkin-Lymphom. Die Prognose des Hodgkin-Lymphoms ist im Allge-

meinen gut. Auch in fortgeschrittenen Stadien beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate immer noch über 90%. Eine Hautbeteiligung beim Hodgkin-Lymphom ist extrem selten und tritt vor allem im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit auf. Die Prognose ist in diesen Fällen sehr schlecht. Die Behandlung von Patienten mit kutaner Beteiligung des Hodgkin-Lymphoms hängt vom Stadium der Erkrankung ab. Die Mehrheit der Daten basiert auf Einzelfällen oder Fallsammlungen. Wir berichten über einen Fall eines 37-jährigen Patienten, der aufgrund multipler Ulzerationen am vorderen Stamm bei uns vorstellig wurde und bei dem histologisch eine Hautbeteiligung eines noch nicht vorher bekannten Hodgkin-Lymphoms im Stadium IVAE nach modifizierter Ann-Arbor-Klassifikation diagnostiziert wurde.

ABSTRACT

Hodgkin's lymphoma is a malignant disease of the lymph nodes and the lymphatic system, in which additional organs can be affected. Approximately 15% of all lymphomas are Hodgkin's lymphoma. Generally, the prognosis of Hodgkin's lymphoma is good. Even in more advanced stages 5-years survival rate is still more than 90%. The cutaneous Hodgkin's lymphoma is an extremely rare disease which occurs mainly in the advanced stage of the disease and is associated with a poor prognosis. Treatment of patients with cutaneous involvement of Hodgkin's lymphoma depends on the stage of the disease. The majority of data is based on individual cases or literature reports. We report a case of Hodgkin's lymphoma of stage IVAE according to modified Ann-Arbor classification, which was diagnosed because of the occurrence of multiple ulcerations on the skin of the breast.

Einführung

Eine kutane Manifestation als das erste klinische Zeichen eines Hodgkin-Lymphoms ist sehr selten und diagnostisch anspruchsvoll, da das klinische Erscheinungsbild der Hautbeteiligung sehr vielgestaltig sein kann.

Im Gegensatz zu Non-Hodgkin-Lymphomen, bei denen die Hautbeteiligung bekannt ist, sind beim Hodgkin-Lymphom

(HL), das ca. 15% aller Lymphom-Erkrankungen ausmacht [1], klinisch sichtbare spezifische Hautbeteiligungen extrem selten, treten fast immer sekundär zu den viszeralen und nodalen Beteiligungen auf und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert [2]. Das kutane HL ähnelt histologisch dem nodalen HL, mit einem gemischtzelligen Infiltrat aus kleinen Lymphozyten, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten sowie Plasmazel-



► **Abb.1** a Zahlreiche kutane, schmierig belegte Läsionen an der Brust, zur Zeit der Aufnahme. b Die Ulzerationen nach einigen Tagen der lokalen Reinigung.

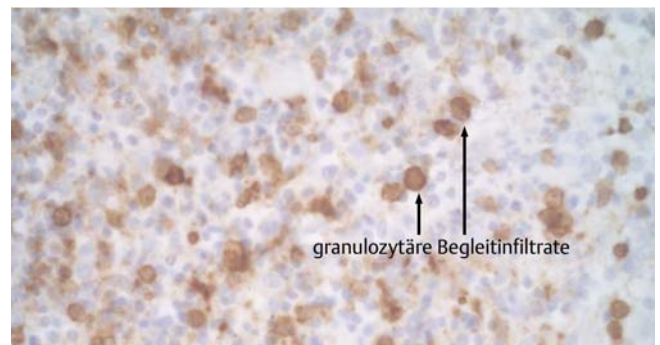
len zusätzlich zu den Tumorzellen [3]. Es sind folgende Mechanismen der Hautbeteiligung beim Hodgkin-Lymphom bekannt: retrograde lymphatische Ausbreitung distal von den beteiligten Lymphknoten, direkte Ausbreitung aus einem darunterliegenden Lymphknoten und hämatogene Ausbreitung [4, 5].

Kasuistik

Ein 37-jähriger Patient wurde uns über die zentrale Notaufnahme zur weiteren Beurteilung von Ulzerationen an seiner Brust vorgestellt. Der Patient berichtete, seit ca. einem Jahr an der Brust langsam multiple, wenig schmerzhaft entwickelte Ulzerationen zu haben. Zusätzlich dazu klagte er über Schmerzen im Nackenbereich, die in den linken Arm ausstrahlen und mit zunehmender Fehlstellung verbunden seien. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde wegen der Symptomatik noch kein Arzt aufgesucht.

Wir sahen einen jungen Mann in einem verwahrlosten und leicht febrilen Zustand. Die Inspektion der Haut zeigte zahlreiche kutane Läsionen, die über den oberen Thorax verteilt waren. Die größte Ulzeration befand sich oberhalb des Sternums und wies einen Durchmesser von ca. 8 cm und eine Tiefe von ca. 2,5 cm auf. Alle Ulzerationen waren schmierig belegt und schmerzhaft bei der Palpation (► **Abb.1**). Zervikal, v.a. rechts tastete sich subkutan eine derbe, nicht schmerzhaft, nicht gut verschiebliche Raumforderung von ca. 10 cm im Durchmesser. Es fiel eine Schon- und Fehlstellung des Nackens auf, die Kopfbeweglichkeit war eingeschränkt. Es tasteten sich multiple, vergrößerte Lymphknoten axillar bds. Bei der klinischen Untersuchung des Abdomens ergab sich palpatorisch der Verdacht auf eine Hepatosplenomegalie. Die darauffolgende Abdomensonografie bestätigte diesen Verdacht.

Bei Aufnahme fand sich das CRP mit 170 mg/l deutlich erhöht, es bestand eine Leukozytose von 31 600 bei 9% typischen Lymphozyten, eine relative Neutrophilie von 97%, eine mikro-

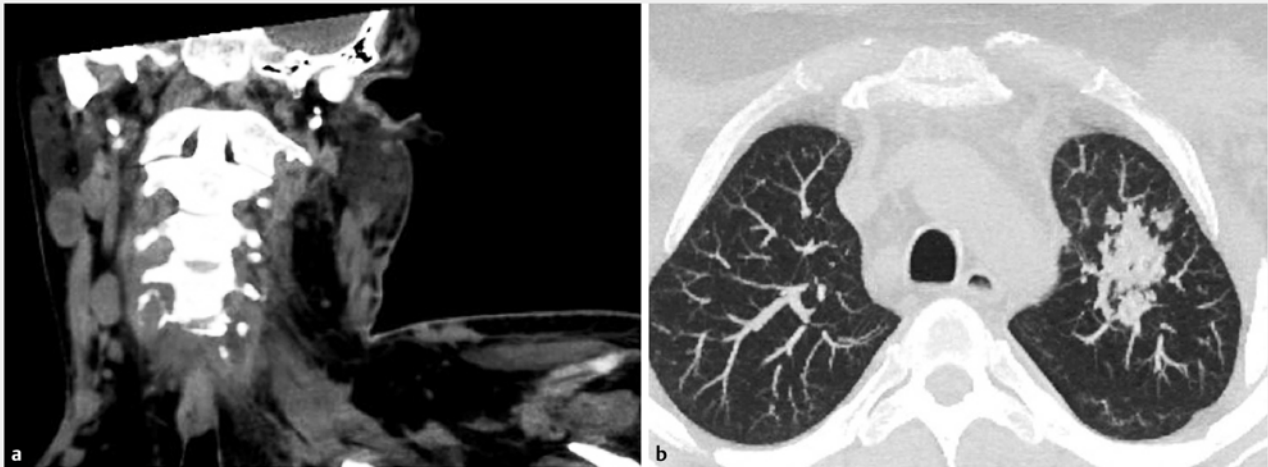


► **Abb.2** Immunohistochemie, Positivität für CD15, viele Granulozyten (als Begleitinfiltate).

zytäre hypochrome Anämie mit 4,24 Mio. Erythrozyten und ein Hb-Wert von 6,3 mmol/l. Der Quantiferon-Test war negativ.

Bei initialem Verdacht auf Pyoderma gangraenosum bei unbekannter Tumorerkrankung wurden Probebiopsien vom Rand der Ulzerationen entnommen sowie eine Feinnadelpunktion der vergrößerten Lymphknoten axillar links durchgeführt.

Die histologischen Untersuchungen ergaben in beiden Fällen ein identisches Bild bestehend aus einem gemischtzelligen entzündlichen Infiltrat sowie einer pleomorphen, großzellig imponierenden Tumorzellpopulation. Zur Darstellung kamen überwiegend kleine Lymphozyten, segmentierte Granulozyten und fokal eosinophile Granulozyten. Immunhistochemisch konnte eine Immunreaktivität eines Teils der Zellen für CD15 nachgewiesen werden (► **Abb.2**). Darüber hinaus zeigte sich eine CD30-positive Lymphoproliferation unklarer zellulärer Zuordnung (B-Zell- versus T-Zellreihe). Zwischen den Entzündungszellen lagen Zellen mit vergrößerten Kernen, teils auch mehrkernige Riesenzellen mit ungeordneten Kernen. Es fand sich kein Hinweis auf eine Vaskulitis oder für ein Pyoderma gangrae-



► **Abb. 3** CT Hals und Thorax: große Raumforderung zervikal links, diffuse Infiltrationen. Weitere Infiltrationen im Lungenapex links.

nosum, die direkte Immunfluoreszenz auf Immunglobuline, Komplement und Fibrinogen war negativ.

Aufgrund der molekularpathologischen Untersuchungen ergaben sich keine Hinweise auf das Vorliegen einer Infektion durch *Bartonella henselae*, durch Bakterien aus dem Formenkreis des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes bzw. durch atypische Erreger von *Mycobacterium avium*. Die Virus-Serologie für HIV war negativ.

Die durchgeführte Computertomografie von Hals und Thorax zeigte zervikal prävertebral links betonte große Raumforderungen, die diffus infiltrierend waren und subkutan z.T. auch bis an die Dermis reichten (► **Abb. 3**). Es stellte sich auch ein ulzerierender Prozess dar mit einer resultierenden ausgedehnten osteolytischen Destruktion im Bereich der mittleren–unteren HWS und oberen BWS, lokal auch der proximalen linken Klavikula, der mediokraniellen Skapula und der 1. und 2. Rippe. Im Lungenapex links zeigte sich ein von außen infiltrierender Befund mit peripherem Bronchusanschluss und Bronchusverdickungen. Des Weiteren waren multiple, vorwiegend rundliche pathologische Lymphknoten beidseits axillär mit Linksbetonung sowie zervikal bis submental beschrieben. Insgesamt war von einem fortgeschrittenen malignen Geschehen auszugehen.

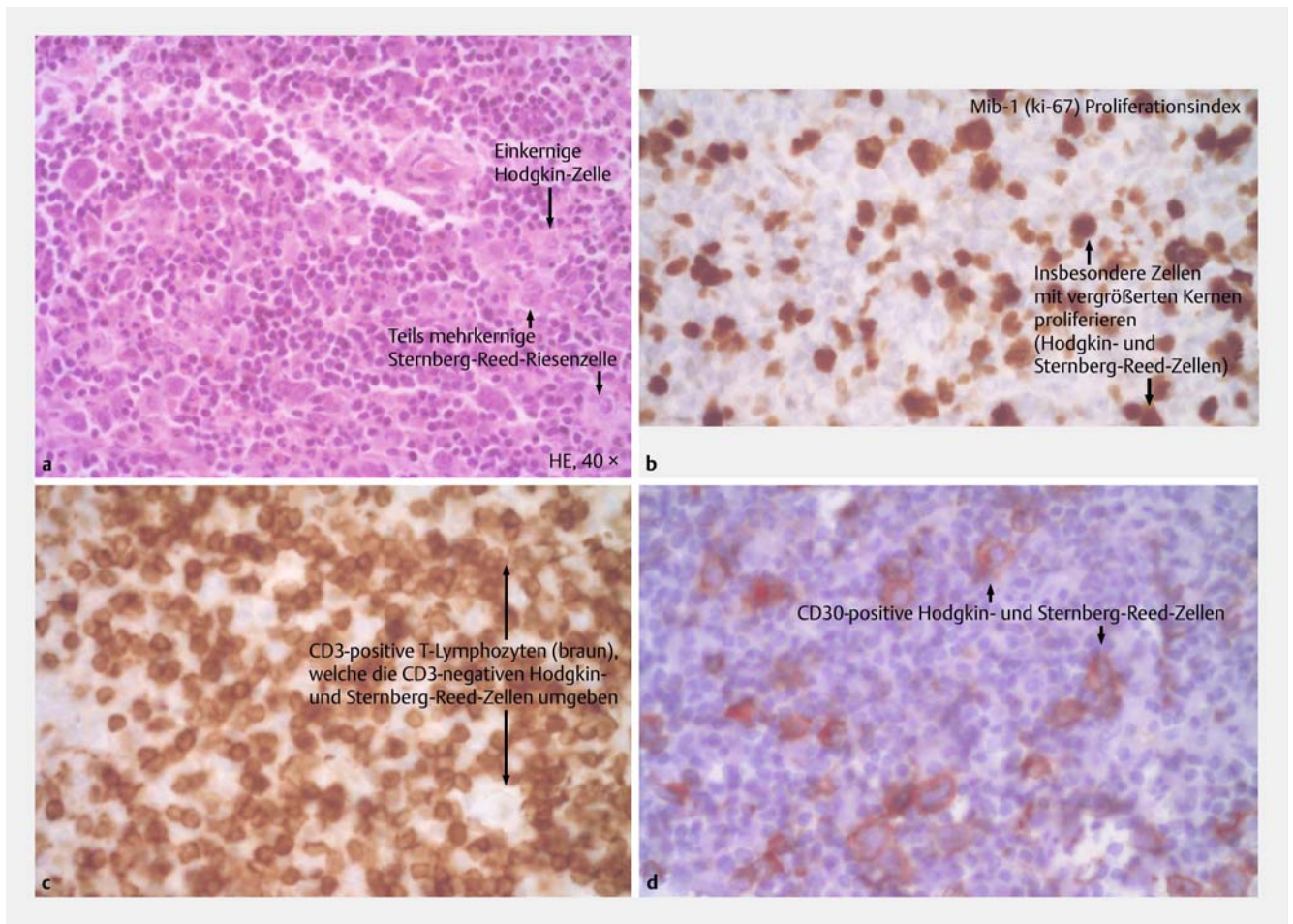
Die darauffolgende MRT-Untersuchung des Schädels und der gesamten Wirbelsäule ergab den Verdacht auf einen hochgradig destruirenden Tumorprozess (► **Abb. 4**). Aufgrund der Instabilität der Halswirbelsäule wurde der Patient zur weiteren operativen Versorgung auf die Neurochirurgie verlegt, wobei eine weitere Probebiopsie aus dem Bereich der Halswirbelsäule intraoperativ entnommen wurde.

Ein histomorphologischer Abgleich zwischen dem Hautbiopsat, der Lymphknoten-Aspirationspunktion und der Biopsie aus der Halswirbelsäule ergaben ein identisches histologisches und immunhistologisches Bild, sodass davon auszugehen war, dass alle drei Manifestationen ein und derselben Systemerkrankung waren. Eine genaue Zuordnung der Proben gelang schwer. Es



► **Abb. 4** MRT HWS mit hochgradig destruirendem Tumorprozess.

konnte anfangs weder eine monoklonale B-Zell-Population noch eine monoklonale T-Zell-Population nachgewiesen werden. Differenzialdiagnostisch wurde an eine primär kutane CD30-positive T-Zell-Lymphoproliferation gedacht. Es konnten aber neoplastische Hodgkin-Zellen und Sternberg-Reed-Zellen nachgewiesen werden – 15–45 µm durchmessende Zellen mit reichlich vorhandenem, leicht eosinophilem Zytoplasma mit charakteristischer Mehrkernigkeit mit zwei spiegelbildlich angeordneten Zellkernen mit je einem großen eosinophilen Nukleolus (► **Abb. 5**).



► **Abb. 5 a–d** Histologie und Immunhistologie der paravertebralen Infiltrate des Hodgkin-Lymphoms.

Letztlich in Zusammenschau aller histologischen Befunde wurde somit die Diagnose eines klassischen Hodgkin-Lymphoms gestellt.

Wir begannen eine intensive und antiseptische Wundreinigung und -behandlung und gaben nach Biopsieentnahme unter der klinischen Verdachtsdiagnose eines Pyoderma gangraenosum ex juvantibus einen systemischen Prednisolon-Stoß unter systemischer antibiotischer Absicherung mit Ceftriaxon und Ciprofloxacin, ohne dass sich hierunter eine Abheilungstendenz der Ulzera zeigte. Fieber und Entzündungswerte gingen hierunter allerdings rasch zurück.

Nach Diagnosestellung des HL wurde der Patient in die internistische Klinik zur weiteren hämatologisch-onkologischen Behandlung verlegt. Es wurde eine Chemotherapie mit BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednisolon) durchgeführt. Unter der Chemotherapie entwickelte der Patient eine Neutropenie, sodass entsprechende Isolationsmaßnahmen durchgeführt wurden. Der Allgemeinzustand des Patienten verschlechterte sich progredient. Zur weiteren Behandlung bei Sepsis unter Neutropenie wurde der Patient auf die Intensivstation verlegt. Trotz der intensivierten maximalen Sepsistherapie konnte der Patient nicht stabilisiert werden und er verstarb an den Folgen einer Sepsis

bei Neutropenie unter laufender Chemotherapie bei Hodgkin-Lymphom.

Diskussion

Seit der ersten Beschreibung von Sir Thomas Hodgkin im Jahre 1832 haben sich die Diagnose, die Klassifizierung und Therapie des HL enorm entwickelt [1, 6].

Es sind einzelne Risikofaktoren bekannt, die die Entstehung eines Hodgkin-Lymphoms begünstigen, allerdings kann die Erkrankung auch auftreten, ohne dass diese Risikofaktoren vorgelegen haben. Einige Risikofaktoren wie familiäre Prädisposition, Infektionen mit Epstein-Barr-Virus oder humanem Immundefizienz-Virus und Immunsuppression werden diskutiert [7]. Das HL wird nach der Weltgesundheitsorganisation in zwei Hauptgruppen aufgeteilt: das seltene lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom und das klassische Hodgkin-Lymphom. Das klassische Hodgkin-Lymphom wird wiederum eingeteilt in nodulär-sklerosierenden Typ, Mischtyp, lymphozytenarmen Typ und lymphozytenreichen Typ. Jeder Subtyp hat seine eigenen klinischen Merkmale, pathologischen Merkmale und Prognose [8].

Die häufigste klinische Manifestation des klassischen HL ist die schmerzlose Lymphadenopathie, wobei die Mehrzahl der beteiligten Lymphknoten oberhalb des Zwerchfells liegt [9]. Patienten können auch schmerzhafte Lymphadenopathie, Pruritus und konstitutionelle Symptome beschreiben [4, 10]. Selten sind extranodale Regionen wie Milz, Leber, Lunge und Knochenmark betroffen. Es ist äußerst selten eine extranodale Beteiligung anderer Organe wie des Integuments, wie bei unserem Patienten, zu beobachten [11].

Es ist bekannt, dass beim HL häufig unspezifische Hautbeteiligungen wie Pruritus, auch nach Alkoholgenuß, Hyperpigmentierungen, Urtikaria oder eine erworbene Ichthyose auftreten. Diese sind jedoch eher als paraneoplastische Symptome und nicht als direkte Tumormanifestation anzusehen [10]. Die kutane Tumordinfiltration bei HL präsentiert sich oft in einem oder mehreren dermalen oder subkutanen Knoten, die im Verlauf ulzerieren können [12].

Die Diagnose des klassischen HL erfordert eine sorgfältige pathologische Identifizierung von monoklonalen Hodgkin-Zellen sowie von mehrkernigen Sternberg-Reed-Riesenzellen, die sich in einem Entzündungsinfiltrat befinden [13]. Typischerweise sind diese Zellen positiv für CD15 und CD30 und negativ für CD20. Diese Merkmale sind bei der Differenzierung zu anderen CD30-positiven kutanen Lymphomen (z. B. Mycosis fungoides, lymphomatoide Papulose) hilfreich. Letztere können auch CD30-positive Zellen aufweisen, aber nicht die spezifischere CD15-positive Expression wie bei HL.

Insgesamt ist die Prognose beim HL mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 75% und 90% sehr günstig [14]. Allerdings ist die kutane Beteiligung in der Regel mit diffuser Lymphadenopathie, spätem Stadium der Erkrankung und schlechter Prognose assoziiert. Der Verlauf bei unserem Patienten unterstützt diese Erfahrung. Daher ist es wichtig, frühzeitig den malignen Charakter der Erkrankung zu erkennen, die Stadieneinteilung vorzunehmen und eine sofortige Behandlung einzuleiten. Es gibt keine standardisierten Behandlungen für HL mit Hautbeteiligung. Die Standardbehandlung des HL ist eine Chemotherapie mit oder ohne Bestrahlung in Abhängigkeit vom Stadium und der Tumormasse der Erkrankung.

Unspezifische kutane Symptome bei HL sind nicht ungewöhnlich, aber eine spezifische Hautbeteiligung ist eher ungewöhnlich und weist auf eine bereits fortgeschrittene Krankheit mit schlechter Prognose hin.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 206–216
- [2] Erkilic S, Erbagci Z, Koçer NE et al. Cutaneous involvement in Hodgkin's lymphoma: report of two cases. *J Dermatol* 2004; 31: 330–334
- [3] LeBoit PE, McCalmont TH. Cutaneous lymphomas and leukemias. In: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, Hrsg. *Lever's Histopathology of the Skin*. 8th Edition. New York: Lippincott-Raven; 1997: 805–846
- [4] Jurisic V, Bogunovic M, Colovic N et al. Indolent course of the cutaneous Hodgkin's disease. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 176–178
- [5] Ulas T, Apucu HC, Gulturk E et al. Hodgkin's disease presenting with chronic pruritus and cutaneous involvement. *J Clin Diagn Res* OL01 2015; 9: OL01
- [6] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press; 2001: World Health Organization Classification of Tumours series
- [7] Hohaus S, Santangelo R, Giachelia M et al. The viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 2885–2892
- [8] Ansell SM, Armitage JO. Management of Hodgkin lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 419–426
- [9] Armitage J. Clinical Evaluation. In: Engert A, Hrsg. *Hodgkin Lymphoma – A Comprehensive Update On Diagnostics and Clinics*. Heidelberg: Springer; 2011: 65–76
- [10] Hsia CC, Howson-Jan K, Rizkalla KS. Hodgkin lymphoma with cutaneous involvement. *Dermatol Online J* 2009; 15: 5
- [11] Ameri A, Sourati A. Hodgkin's lymphoma with cutaneous involvement. *Middle East J Cancer* 2016; 7: 225–228
- [12] Introcaso CE, Kantor J, Porter DL et al. Cutaneous Hodgkin's disease. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 295–298
- [13] Herold G. *Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung mit ICD-10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Gerd Herold; 2013: 65–67
- [14] Engert A, Plutschow A, Eich HAT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640–652