

Hautarzt 2022 · 73:71–74
<https://doi.org/10.1007/s00105-021-04804-6>
 Angenommen: 9. März 2021
 Online publiziert: 1. April 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Maria Rosa Burg · Stefan W. Schneider

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Imitation eines Hodgkin-Lymphoms durch Frühmanifestation einer Methotrexat-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung

Anamnese

Bei einer 58-jährigen Patientin traten 07/2017 erstmalig erythematös schuppene Plaques auf. Erst nach 3 Probebiopsien konnte durch enge klinisch-histopathologische Korrelation die Diagnose einer Psoriasis vulgaris mit Pityriasis rubra pilaris gestellt werden (Abb. 1a).

Da sich eine Therapie mit Retinoiden bei ausgeprägter Xerosis cutis und massivem Haarausfall als relativ kontraindi-

ziert erwies, initiierten wir nach Erstvorstellung in domo 08/2018 eine Behandlung mit Methotrexat (MTX) 10 mg 1-mal wöchentlich und dem Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab 45 mg 1-mal alle 3 Monate.

Vier Monate nach Therapiebeginn mit MTX kam es zu einer neu aufgetretenen, schmerzhaften, generalisierten Lymphadenopathie, Müdigkeit und Schwäche bei sonst fehlender B-Symptomatik.

Befund

Klinisch zeigten sich lumbal und okzipital in Abheilung befindliche, schuppene, bräunliche, scharfbegrenzte Plaques. Die Lymphknoten zervikal, supraklavikulär sowie inguinal waren bereits makroskopisch sichtbar, nicht druckschmerzhaft und zeigten sich auch sonographisch deutlich vergrößert (Abb. 1b).

Eine diagnostische Lymphknotenexstirpation zervikal rechts zeigte einen

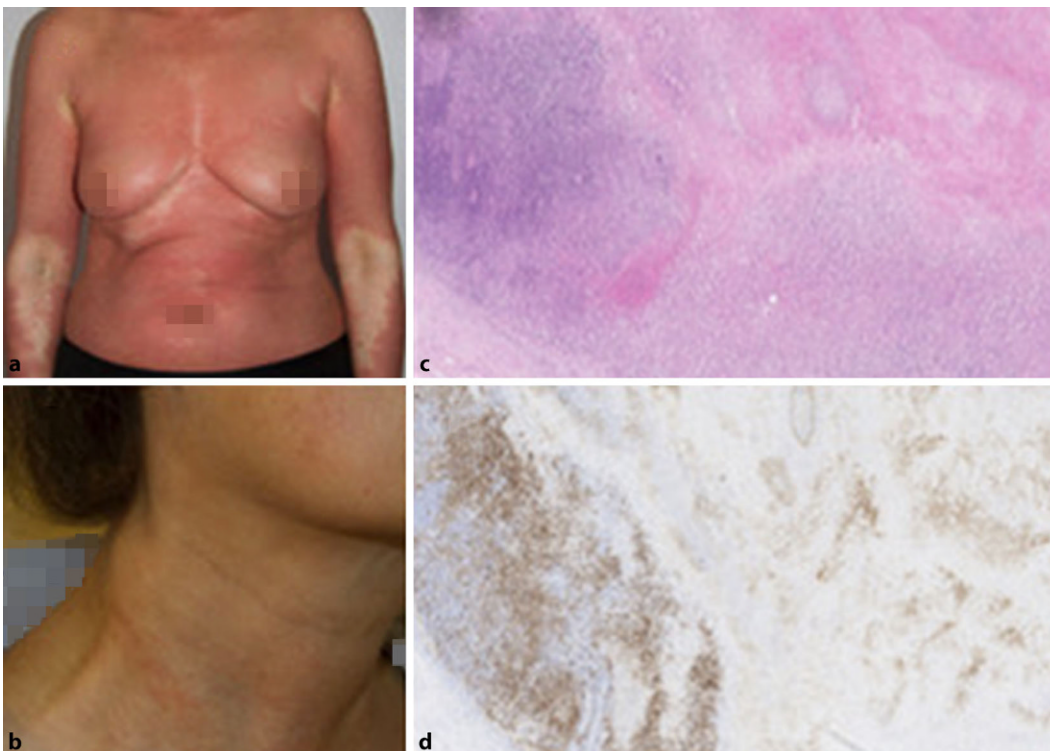


Abb. 1 ◀ a Klinischer Befund bei Erstvorstellung 08/2018 mit erythematös schuppene Plaques und „Nappes claires“ bei Pityriasis rubra pilaris und Psoriasis vulgaris. b Klinisch sichtbare Lymphadenopathie zervikal rechts 12/2018. c Lymphknoten zervikal rechts, HE (Hämatoxylin-Eosin)-Färbung, 3-fache Vergrößerung. d Lymphknoten zervikal rechts, CD30-Färbung, 3-fache Vergrößerung

partiell stark strukturalterierten Lymphknoten mit ausgeprägter Nekrose und Epstein-Barr-Virus(EBV)-positiver Blastenproliferation im vitalen Randbereich, pleomorphen Blasten mit prominenten Nukleoli, positiv für CD30, CD15 und PAX5 bei Negativität gegenüber CD20, CD3 und LCA/CD45, mit stellenweiser Eosinophilie im Begleitinfiltrat. Eine klonale Genumlagerung des Immunglobulin-Schwerketten-Genlocus Immunglobulin H (IgH) war nicht nachweisbar (■ **Abb. 1c, d**).

Diagnose

Der Befund wurde zunächst von unseren Hämatoonkologen als Lymphknotenbefall durch ein klassisches Hodgkin-Lymphom mit ausgeprägten Nekrosen vom gemischtzelligen Typ gewertet. Auch eine referenzhistopathologische Begutachtung bestätigte ein klassisches Hodgkin-Lymphom mit ungewöhnlicher Präsentation im histologischen Bild, ausgedehnten Nekrosen und teilweise fibrohistiozytischer Proliferation.

Erst nach erneutem Austausch über den klinischen Hintergrund konnte man die Veränderungen als Immunsuffizienz auf dem Boden einer PTLD („post-transplant lymphoproliferative disorder“) ähnlichen Erkrankung nach immunkompromittierender Therapie mit MTX einordnen, die sich morphologisch und immunhistochemisch kaum bzw. nicht vom Hodgkin-Lymphom unterscheiden lässt. Für eine PTLD sprachen auch die ausgedehnten Nekrosen des Lymphknotens vor dem Hintergrund des klinischen Verlaufs.

Therapie und Verlauf

Bei initialem Verdacht auf eine durch MTX-induzierte Lymphadenopathie wurden die Systemtherapeutika MTX sowie Ustekinumab abgesetzt.

Die Vorbereitung einer bei Verdacht auf Hodgkin-Lymphom geplanten Chemotherapie nach eskaliertem BEACOPP-Protokoll wurde erst nach erneutem klinisch-histopathologischem Austausch abgebrochen.

Nach Absetzen von MTX kam es innerhalb von 6 Monaten zur vollständigen

Hautarzt 2022 · 73:71–74 <https://doi.org/10.1007/s00105-021-04804-6>
© Der/die Autor(en) 2021

M. R. Burg · S. W. Schneider

Imitation eines Hodgkin-Lymphoms durch Frühmanifestation einer Methotrexat-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung

Zusammenfassung

Eine Langzeittherapie mit Methotrexat (MTX) ist als Auslöser einer MTX-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung (MTX-LPD) bekannt. Unter einer Kombinationstherapie mit MTX und Ustekinumab kam es bei einer 58-jährigen Patientin mit Psoriasis vulgaris und Pityriasis rubra pilaris innerhalb von 4 Monaten zu einer generalisierten Lymphadenopathie. Die Histologie deutete zunächst auf ein Hodgkin-Lymphom hin.

Nur die Zusammenschau mit dem klinischen Hintergrund konnte die Diagnose einer MTX-LPD aufzeigen. Unseres Wissens ist dies der erste Fall einer MTX-LPD nach nur 4 Monaten Therapie.

Schlüsselwörter

Psoriasis · Pityriasis rubra pilaris · Generalisierte Lymphadenopathie · Langzeittherapie · Immunsuppressive Therapie

Early onset of methotrexate-associated lymphoproliferative disorder mimicking Hodgkin's lymphoma

Abstract

Long-term methotrexate (MTX) treatment is known to cause MTX-associated lymphoproliferative disorder (MTX-LPD). A 58-year-old woman with psoriasis vulgaris and pityriasis rubra pilaris was treated with a combination of MTX and ustekinumab for 4 months when she developed generalized lymphadenopathy. The initial histopathological analysis indicated Hodgkin's lymphoma; however, assessing

the patient's clinical history revealed the diagnosis of MTX-LPD. To our knowledge, this is the first case of a MTX-LPD after only 4 months of treatment.

Keywords

Psoriasis · Pityriasis rubra pilaris · Generalized lymphadenopathy · Long-term treatment · Immunosuppression therapy

Remission der Lymphknotenschwellungen, sodass wir zur weiteren Stabilisierung des Hautbefundes die Therapie mit Ustekinumab mit kompletter Abheilung aller Hautläsionen und wieder normaler Haardichte bei guter Verträglichkeit fortführten.

Diskussion

MTX-assoziierte lymphoproliferative Störungen (MTX-LPD) stellen eine iatrogene Erkrankung dar und werden nach der WHO (Weltgesundheitsorganisation)-

Klassifikation 2017 der Gruppe der anderen iatrogenen Immundefizienz-assoziierten lymphoproliferativen Störungen zugeordnet, die sich durchaus bei 13,3 % der Fälle histologisch als klassischer Hodgkin-Lymphom-Typ darstellen [6].

MTX-LPD im Sinne einer lymphoiden Proliferation oder Lymphom nach Immunsuppression mit MTX wurden meist bei Patienten mit rheumatoider

Arthritis, aber auch vereinzelt bei Psoriasis vulgaris beschrieben [3, 7]. Jedoch treten diese meist erst nach langjähriger Therapie (durchschnittlich 54 Monate) auf [2].

Dies ist unseres Wissens bisher der erste in der Literatur beschriebene Fall einer MTX-LPD, der bereits nach 4 Monaten Therapie mit MTX aufgetreten ist.

Alleine durch Absetzen von MTX können MTX-LPD – wie bei der von uns beschriebenen Patientin – reversibel sein [5]. Bei weiterer Progredienz ist jedoch auch ein Übergang in ein High-grade-Lymphom (EBV-assoziiertes High-grade-Lymphom) oder ein definitives Hodgkin-Lymphom möglich [8].

Als prognostische Marker für den klinischen Verlauf wurden der Nachweis von EBV, Monoklonalität von IgH sowie der histologische Subtyp beschrieben [4].

MTX könnte möglicherweise aufgrund seiner immunsuppressiven Ei-

genschaften und der Reaktivierung von EBV in latent infizierten B-Zellen EBV-positive Lymphome auslösen [1].

Fazit für die Praxis

- Eine immunsuppressive Therapie, insbesondere mit Methotrexat (MTX), sollte stets als möglicher Auslöser einer Lymphknotenschwellung im Sinne einer lymphoproliferativen Erkrankung in Erwägung gezogen werden.
- Dieser Fall zeigt eindrücklich, wie wichtig Beständigkeit bei der Diagnosefindung und eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit steter klinisch-histopathologischer Korrelation sind, um fälschlicherweise durchgeführte und möglicherweise mit starken Nebenwirkungen verbundene Therapien vermeiden zu können.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Stefan W. Schneider
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland
st.schneider@uke.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.R. Burg und S.W. Schneider geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz

beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Feng WH, Cohen JI, Fischer S et al (2004) Reactivation of latent Epstein-Barr virus by methotrexate: a potential contributor to methotrexate-associated lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 96:1691–1702
2. Hoshida Y, Xu JX, Fujita S et al (2007) Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 34:322–331
3. Hsiao SC, Ichinohasama R, Lin SH et al (2009) EBV-associated diffuse large B-cell lymphoma in a psoriatic treated with methotrexate. *Pathol Res Pract* 205:43–49
4. Ichikawa A, Arakawa F, Kiyasu J et al (2013) Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur J Haematol* 91:20–28
5. Kamel OW, Van De Rijn M, Weiss LM et al (1993) Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 328:1317–1321
6. Momose S, Tamaru JI (2019) Iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders of B-cell type that develop in patients receiving immunosuppressive drugs other than in the post-transplant setting. *J Clin Exp Hematop* 59:48–55
7. Paul C, Le Tourneau A, Cayuela JM et al (1997) Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease during methotrexate therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 133:867–871
8. Salloum E, Cooper DL, Howe G et al (1996) Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 14:1943–1949

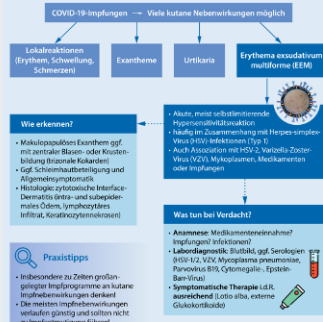
In eigener Sache

Der Hautarzt

One Minute Wonder



COVID-19-Impfung
Erythema exsudativum multiforme als unerwünschte Impfreaktion
Katharina Wunderlich



Springer Medizin
Herausgeber: Dr. Ingrid Th. 2022. Erythema exsudativum multiforme als unerwünschte Impfreaktion. *Hautarzt* 73: 68–70. <https://www.springermedizin.de/link/19780596>

Zum One Minute Wonder dieser Ausgabe

Die im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung oder -Impfung auftretenden Hauterscheinungen können vielfältig sein. Neu sind Berichte von einem Erythema exsudativum multiforme als unerwünschte Impfreaktion.

Die Thematik wird in Ausgabe 1/2022 kurz und knapp in einem *One Minute Wonder* (OMW) aufgegriffen.

OMW zum Beitrag:

Wunderlich K, Dirschka T (2021) Erythema exsudativum multiforme infolge einer COVID-19-Impfung (BNT162b2). *Hautarzt* 73: 68–70
<https://www.springermedizin.de/link/19780596>

Erstellt im Oktober 2021 von:

Dr. K. Wunderlich, Wuppertal

Geprüft und freigegeben im Oktober 2021 von: Dr. S. Preis und PD Dr. Dr. A. Zink, München

Gestaltung: le-tex Leipzig

Ein weiteres OMW „SARS-CoV-2: Zeichen an der Haut bei Infektion und Impfung“ finden Sie in *Hautarzt* Heft 10/21.

Hier steht eine Anzeige.

