

Enthüllung einer aussergewöhnlichen Diagnose

Heterotoper Lymphknoten in der Magenwand

Sylvan Lötscher^{a*}, Sergio Cogliatti^{b*}, Urs Lüthi^a, Julia Pilz^{c,d}, Peter Netzer^c

^a Pathologie Länggasse Bern

^b Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen

^c GastroZentrum Netzer AG, Praxis am Lindenhofspital Bern

^d Universitätsspital Basel, Departement für Gastroenterologie und Hepatologie

*SL und SC haben gleichermaßen zum Manuskript beigetragen

Fallbericht

Bei einem 48-jährigen Patienten wird in der Routineuntersuchung durch seinen Hausarzt eine normochrome, normozytäre Anämie festgestellt. In der klinischen Untersuchung finden sich ansonsten keine relevanten pathologischen Befunde.

Die persönliche Anamnese ist bis auf ein Wolf-Parkinson-White-Syndrom unauffällig.

In der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) im Rahmen der Anämieabklärung findet sich im Magenantrum eine ca. 3–4 cm messende, die Schleimhaut vorwölbende Raumforderung mit zentraler Einziehung (Abb. 1). Die zusätzlich durchgeführte endosonographische Untersuchung wie auch die Magnetresonanztomographie erhärten den Verdacht auf einen submukosal gelegenen Tumor, beschränkt auf die Mukosa und Submukosa, ohne sicheren Hinweis auf eine Infiltration der Muscularis propria. Differentialdiagnostisch wird vor allem ein gastrointestinaler Stromatumor (GIST), ein Leiomyom oder ektopes Pankreasgewebe in Betracht gezogen, neben weiteren möglichen selteneren Ursachen wie unter anderem einem Schwannom, Glomustumor, inflammatorischem fibroidem Polyp oder auch inflammatorischem myofibroblastärem Tumor.

Schliesslich wird dem Patienten unter stationären Bedingungen mittels endoskopischer Submukosadisektion (Abb. 2 und 3) der «Magenwand»-Tumor in toto komplikationslos reseziert. Zur feingeweblichen Untersuchung gelangt ein 7 g schweres, 3,5 × 2,5 cm messendes und 1 cm dickes Schleimhautpräparat mit einem solitären, intramuralen, max. 2,5 cm messenden scharf begrenzten soliden Tumorknoten mit makroskopisch homogen weiss-grauer Schnittfläche.

Mikroskopisch zeigt sich, etwas überraschend, ein architektonisch weitgehend umgebauter Lymphknoten mit diffuser lymphoproliferativer Infiltration (Abb. 4). Histologisch wächst das Tumordinfiltrat betont parafollikulär und interfollikulär unter weitgehender Aussparung von reaktiven, zum Teil hyperaktiven Lymph-

follikeln (Abb. 5 und 6). Zytomorphologisch sind die kleinen bis mittelgrossen gekerbt-kernigen Tumorzellen von wechselnder zentrozytoider und monozytoider Gestalt und typischerweise von hellzelligem Aspekt mit Zeichen der plasmazytoiden Differenzierung (Abb. 7). Untermischt finden sich einzelne blastäre Zellen vom Typ Zentroblasten. Gestützt auf das morphologische Erscheinungsbild kann nach immunhistologischer Abgrenzung gegen andere niedrigmaligne B-Zell-Lymphome schliesslich die Diagnose eines Marginalzonen-B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphoms gestellt werden.

Zum Ausschluss einer nodalen Mitbeteiligung eines primär extranodalen gastrischen Marginalzonen-B-Zell-Lymphoms vom Mukosa-assoziierten lymphoiden Gewebe-(MALT)-Typ wird im Rahmen einer anschliessenden Kontrollgastroskopie ein bioptisches «Mapping» der Magenschleimhaut durchgeführt, ohne histologischen Tumornachweis oder Anhalt für eine Helicobacter-Gastritis. Auch in einer Computertomographie findet sich keine anderweitige Lymphommanifestation, so dass bei asymptomatischem Patienten abschliessend von einem nodalen Marginalzonen-Lymphom im Tumorstadium IA ausgegangen werden kann. Aufgrund des zu erwartenden indolenten Verlaufs und fehlenden Anhalts für eine Tumordissemination sowie Symptomfreiheit des Patienten mit komplikationslosem postoperativem Verlauf wird vorerst auf weiterführende therapeutische Massnahmen verzichtet.



Abbildung 1: Endoskopiebefund des Tumors im Magenantrum.

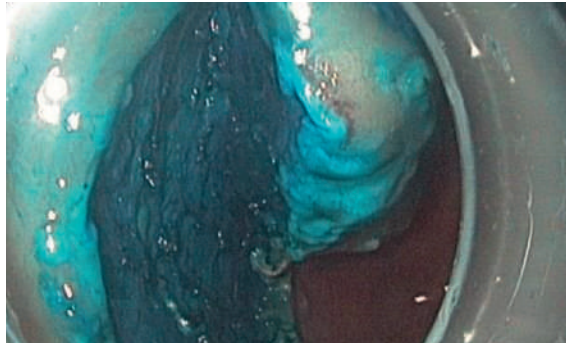


Abbildung 2: Tumorentfernung mittels endoskopischer Submukosadisektion (ESD).

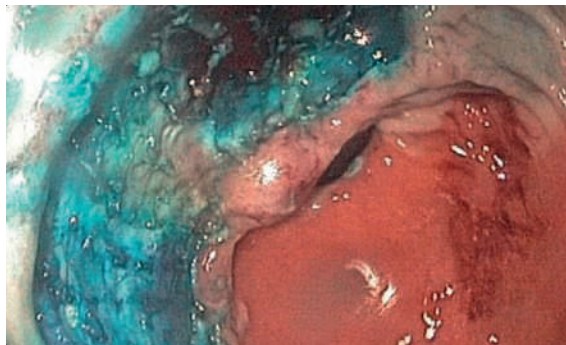


Abbildung 3: Ansicht ins Magenantrum nach Tumorentfernung.

Die hier vorliegende Konstellation einer Lymphommanifestation in einem innerhalb der Magenwand gelegenen solitären Lymphknoten in Form eines *primär nodalen* Marginalzonen-B-Zell-Lymphoms ohne simultanes oder vorausgegangenes gastrisches MALT-Lymphom kommt einer Exklusivität gleich. Die Besonderheit dieses Falls ist eine doppelte und liegt einerseits darin, dass die Lymphknotenektomie innerhalb der Magenwand eine absolute Rarität darstellt und andererseits in der isolierten, rein nodalen Manifestation eines Lymphoms, wie es erfahrungsgemäss viel wahrscheinlicher und auch viel häufiger in der Magenschleimhaut selbst auftritt, was einer wahren Kuriosität, um nicht zu sagen einer einzigartigen Trouvaille, gleichkommt.

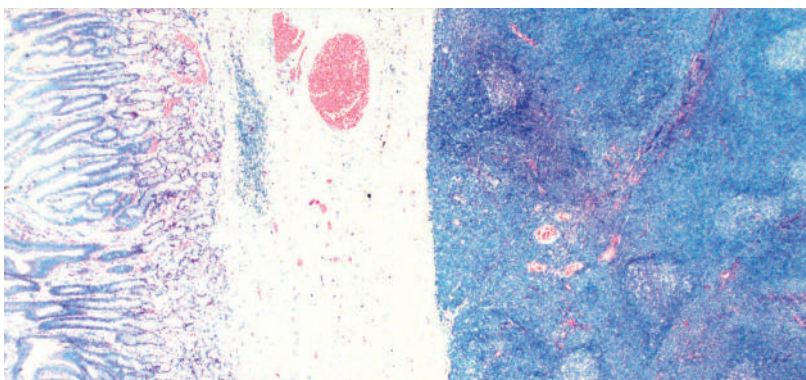


Abbildung 4: Übersichtsvergrößerung mit unauffälliger Magenschleimhaut (links) und Anschnitt des heterotopen Lymphknotens in der Magenwand (rechts).

Diskussion

Marginalzonen-Lymphome sind niedrigmaligne B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome, die sich in drei Subtypen gliedern lassen [1]:

- Extranodaler (MALT-)Typ (70%);
- Nodaler Typ (10%);
- Splenischer Typ (20%).

Das MALT-Lymphom ist das bekannteste und mit Abstand am häufigsten auftretende Marginalzonen-Lymphom. MALT-Lymphome können sich in unterschiedlichem Mukosa-assoziiertem Gewebe, beispielsweise im Magen-Darm-Trakt, in Speicheldrüsen, in der Lunge, im HNO-Bereich und im Urogenitaltrakt wie auch in der Schilddrüse, manifestieren und entstehen auf dem Boden einer chronischen Antigen-Stimulation, entweder als Folge einer Infektion, wie zum Beispiel der *Helicobacter*-Gastritis im Magen, oder aber einer Autoimmunerkrankung wie der Hashimoto-Thyreoiditis in der Schilddrüse oder der Immunsialadenitis in den Speicheldrüsen im Rahmen eines Sjögren-Syndroms. Das häufigste MALT-Lymphom ist jenes im Magen, das den Prototyp eines malignen Lymphoms, getriggert durch einen erregerassoziierten chronisch-entzündlichen Stimulus, darstellt [2]. In über 90% der Fälle entstehen MALT-Lymphome im Magen vor dem Hintergrund einer chronischen *Helicobacter pylori*-assoziierten Gastritis. Hier führt die langandauernde Präsenz der niedrig-virulenten *Helicobacter*-Bakterien (ohne *Helicobacter*-Elimination) zu einem chronisch-entzündlichen, nicht oder nur gering destruktiven Infiltrat in der Magenschleimhaut und somit zum Startschuss in der Lymphomentwicklung. Dies im Gegensatz zur organspezifischen autoimmunen MALT-Lymphomgenese in der Schilddrüse und den Speicheldrüsen.

Helicobacter-assoziierte MALT-Lymphome zeigen einen indolenten klinischen Verlauf und ein gutes Ansprechen auf eine *Helicobacter*-Eradikationstherapie mit kompletter Remission in etwa 80% der Patienten im Frühstadium und einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von >90%. Interessanterweise scheint sich die Überlebensprognose von Patienten mit disseminiertem Tumorleiden – gastrischen als auch extragastrischen Ursprungs – nicht zu verschlechtern [3–5].

Mit einem Anteil von lediglich 1,5 bis 2% [6] an allen Lymphomen sind primär nodale Marginalzonen-Lymphome seltene B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome unklarer Ätiologie, die morphologisch von einem sekundären Lymphknotenbefall durch ein primär extranodales Marginalzonen-Lymphom vom MALT-Typ oder ein splenisches Marginalzonen-Lymphom nicht unterschieden werden können. Daher musste in unserem Fall die sehr viel wahrscheinlichere Option eines vorerst unerkannt gebliebenen MALT-Lymphoms des Ma-

Korrespondenz:
 PD Dr. med. Peter Netzer
 Facharzt FMH für Gastroenterologie und Innere Medizin
 GastroZentrum Netzer AG
 Praxis am Lindenhofspital
 Bern
 Bremgartenstrasse 115
 CH-3012 Bern
 praxis.netzer[at]hin.ch

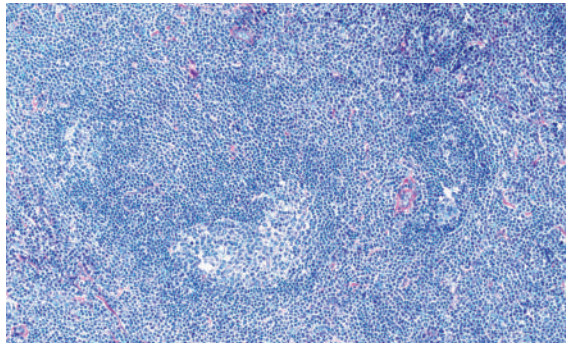


Abbildung 5: Mikroskopie (Giemsa, Vergrößerung $\times 200$):
 Einsicht in das Wachstumsmuster des Tumors.

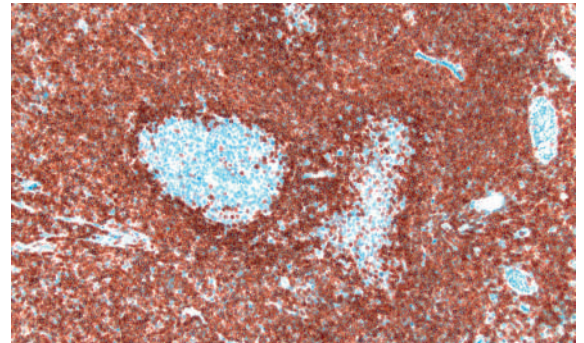


Abbildung 6: Mikroskopie (Immuninkubation mit bcl-2, Vergrößerung $\times 200$): Die Tumorzellen exprimieren das anti-Apoptose-Protein bcl-2 (braun), daneben ausgesparte bcl-2-negative reaktive Lymphfollikel.

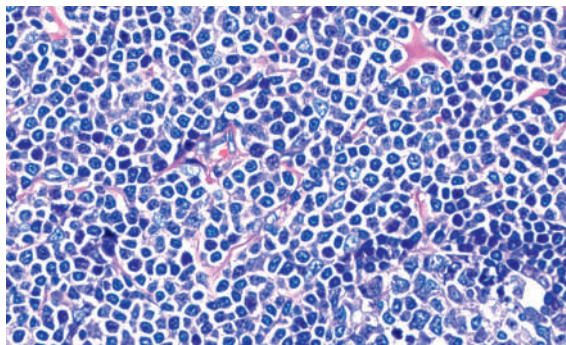


Abbildung 7: Mikroskopie (Giemsa, Vergrößerung $\times 630$):
 Detailaufnahme des Tumordinfiltrats.

gens mit sekundärem Lymphknotenbefall soweit möglich ausgeschlossen werden [7]. Der Immunphänotyp des nodalen Marginalzonen-Lymphoms entspricht dem des MALT-Lymphoms.

Die Patienten (Altersmedian 60 Jahre, etwas mehr Frauen als Männer) zeigen klinisch eine lokalisierte, regionale oder auch generalisierere Lymphadenopathie unter anderem der Hals-, Axilla- oder Femoralregion mit oder ohne B-Symptome. Der klinische Verlauf ist indolent, aber etwas aggressiver als beim extranoda-

len oder splenischen Typ, und eine Transformation in ein High-grade-Lymphom ist möglich.

Zu guter Letzt gibt es noch Marginalzonen-Lymphome vom splenischen Typ. Patienten mit splenischem Marginalzonen-Lymphom präsentieren klinisch typischerweise eine Splenomegalie und die daraus folgenden Zeichen des Hypersplenismus. Daneben sind sie häufig vergesellschaftet mit einem Knochenmarksbefall und einem leukämischen Verlauf, mit oder ohne Nachweis von villösen Lymphozyten. Ätiopathogenetisch wird eine Assoziation mit einer Hepatitis-C-Virus-Infektion beschrieben. Therapeutisch führt die Splenektomie häufig zu kompletter oder partieller Remission.

Es sind unterschiedliche maligne Lymphome im Magen bekannt, bei denen gilt, die primären von den sekundären Magenlymphomen abzugrenzen. Mit bis zu 50% aller primären Magenlymphome ist das MALT-Lymphom häufigstes Lymphom. Ca. 85% aller im Gastrointestinaltrakt lokalisierten MALT-Lymphome finden sich zudem im Magen [3]. Die Liste anderer primärer Magenlymphome beinhaltet das diffuse grosszellige B-Zell-Lymphom, das Mantelzelllymphom und das Burkitt-Lymphom, ganz selten auch das folliculäre Lymphom sowie das T-Zell-Lymphom [8, 9]. Bei den meisten «Nicht»-MALT-Lymphomen im Magen, so auch beim Hodgkin-Lymphom, handelt es sich allerdings um eine sekundäre Magenbeteiligung im Rahmen disseminierter Tumorerkrankungen [9].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Schlussfolgerung für die Praxis

Die hier dokumentierte Manifestation eines primär nodalen Marginalzonen-B-Zell-Lymphoms mit Befall eines solitären in der Magenwand gelegenen ektopen Lymphknotens soll zeigen, dass die nodale Variante eines Marginalzonen-Lymphoms auch *im* Magen primär extramukosal auftreten kann. Die vorliegende Fallbeschreibung soll damit das differentialdiagnostische Spektrum von isolierten, submukosal gelegenen Tumoren im Magen bzw. im Gastrointestinaltrakt um eine weitere interessante, wenn auch sehr seltene Diagnose bereichern.

Literatur

- 1 Zinzani PL 2012 The many faces of marginal zone lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012: 426-32
- 2 Adam P, Haralambleva E, Ott G 2007 Extranodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphome vom MALT-Typ. *Der Pathologe* 28: 6-14
- 3 WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th Edition, Lyon, 2008
- 4 Thieblemont C, Berger F, Dumontet C et al. 2000 Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 95: 802-806
- 5 Raderer M, Wohrer S, Streubel B et al. 2006 Assessment of disease dissemination in gastric compared with extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma using extensive staging: a single-center experience. *J Clin Oncol* 24: 3136-3141
- 6 Rooney N et al. 2009 Nodal B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma: current WHO classification and differential diagnostic dilemmas. *Diagnostic histopathology* 16(2): 54-68
- 7 Cogliatti S B, Lennert K, Hansmann M-L, Zwingers T L 1990 Monocytoid B cell lymphoma: clinical and prognostic features of 21 patients. *J Clin Pathol* 43: 619-625
- 8 WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th Edition, Lyon, 2010
- 9 Chan J K C 1996 Gastrointestinal Lymphomas: an overview with emphasis on new findings and diagnostic problem. *Semin Diagn Pathol* 13: 260-296