

Lymphogranulomatosis X

Einschließlich (angio)immunoblastische Lymphadenopathie

Karl Lennert und Hans Knecht

Aus der Abteilung Allgemeine Pathologie und
pathologische Anatomie
(Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. Karl Lennert)
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Als Lymphogranulomatosis X bezeichnet man eine nichtneoplastische Lymphknotenerkrankung, die großenteils identisch ist mit der (angio-)immunoblastischen Lymphadenopathie des amerikanischen Schrifttums. Sie stellt eines der wichtigsten Prälymphome dar und führt meist in kurzer Zeit (Monate bis wenige Jahre) zum Tode. Sie könnte ein Analogon der chronischen Graft-versus-host-reaction sein. Eine optimale Therapie gibt es noch nicht, hochdosierte Kortikoidgaben und notfalls auch Polychemotherapie unter strikter antibiotischer Abschirmung führen in der Hälfte der Fälle zu Remissionen.

Definition und Geschichte

Unter Lymphogranulomatosis X (LgrX) verstehen wir (10, 13)* eine lymphogranulom-artige Erkrankung, die sich vor allem im Lymphknoten, aber auch in zahlreichen weiteren Organen (Knochenmark, Leber, Milz, Haut, usw.) manifestiert. Ihre Natur ist unbekannt (daher „X“). Ein Teil dieser Entität wird von Lukes (12) als „immunoblastische Lymphadenopathie“, ein größerer Teil von Rappaport (5) als „angioimmunoblastische Lymphadenopathie mit Dysproteinämie“ bezeichnet. Die Erstbeschreibung erfolgte von Forster und Moeschlin 1954 (4) unter dem Begriff „extramedulläres leukämisches Plasmozytom mit Dysproteinämie und erworbener hämolytischer Anämie“.

Vorkommen

Die LgrX stellt zwar keine neue Erkrankung dar – den ersten Fall sahen wir 1946 – sie tritt jedoch heute viel häufiger auf als vor einigen Jahrzehnten. Im Jahre 1978 diagnostizierten wir im Lymphknotenregister 91mal eine LgrX gegenüber 616 Biopsien mit Morbus Hodgkin, das heißt auf 7 (echte) Lymphogranulo-

matosen trifft etwa eine Lymphogranulomatosis X. Als Ursache für die starke Zunahme der LgrX wurde unter anderem der unkontrollierte hohe Arzneimittelkonsum diskutiert.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung ergibt sich aus Abbildung 1.

Die Erkrankung kommt am häufigsten in der siebten Dekade vor, unser jüngster Patient war 16 Jahre, unser ältester Patient 84 Jahre alt. Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen.

Histologie

Die drei entscheidenden histologischen Kriterien der LgrX im Lymphknoten sind die folgenden:

- 1 die Lymphknotenarchitektur ist vollkommen zerstört.
- 2 Floride Keimzentren fehlen.
- 3 Die epitheloiden Venolen sind im ganzen Lymphknoten, oft auch in der Kapsel und Umgebung, vermehrt (Abbildung 2).

*) Die in Klammern stehenden Zahlen beziehen sich auf das Literaturverzeichnis.

Lymphogranulomatosis X

Die Zytologie der LgrX zeigt eine außerordentliche Vielfalt.

Danach haben wir fünf verschiedene Subtypen abgegrenzt (11), die durch die Anwesenheit eines bestimmten Zelltyps (Immunoblasten, Plasmazellen, Epitheloidzellen, Lymphozyten) besonders definiert sind oder aus einer bunten Mischung verschiedenster Zellen (Mischtyp) gekennzeichnet sind (Abbildungen 3 bis 5).

Typische Hodgkin- und Sternbergische Riesenzellen kommen nicht vor.

Wenn floride Keimzentren vorhanden sind und in einem Teil des Lymphknotens eine Venolenvermehrung besteht, sprechen wir von „Hyperimmunreaktion“. Ist in solchen Fällen klinisch das Krankheitsbild verdächtig auf eine LgrX, so sollte in kurzem zeitlichen Abstand erneut ein Lymphknoten extirpiert werden. Dieser kann dann eventuell das typische Bild der LgrX, das heißt

ausgebrannte oder fehlende Keimzentren und einen totalen Lymphknotenumbau, aufweisen. In den meisten Fällen kommt es jedoch nicht zu dieser Weiterentwicklung in eine LgrX. Dann ist die Prognose wesentlich von der LgrX verschieden, das heißt meist gut.

Die histologische Abgrenzung der LgrX kann gelegentlich schwierig sein gegenüber dem T-Zonenlymphom. Dies bedeutet jedoch nicht, daß beide Erkrankungen identisch sind (siehe die Diskussion Leder und Donhuijsen versus Lennert 1979 (1)). Diese Abgrenzungsschwierigkeit sollte uns jedoch veranlassen, mit Hilfe immunologischer und vor allem zytogenetischer Untersuchungen eine Entscheidung zugunsten der LgrX oder des T-Zonenlymphoms anzustreben.

Außerhalb des Lymphknotens, zum Beispiel in der Haut, der Leber oder im Knochenmark, sind isomorphe Infiltrate um epitheloide Venolen nachzuweisen.

Klinik

Die Erkrankung beginnt mit Abgeschlagenheit und Leistungsschwäche, die der Lymphknotenschwellung 1 bis 2 Jahre vorausgehen können.

Weitere Allgemeinsymptome sind Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme und erhöhte Infektanfälligkeit. In mehr als der Hälfte der Fälle wird Pruritus angegeben. Diesem entsprechen oft Hauterscheinungen wie makulopapulöse Exantheme (zum Teil vom urtikariellen Typ), auch Purpura, Erythrodermie, Erythema exsudativum multiforme und Erythema nodosum. Die Hauterscheinungen werden manchmal durch Medikamente ausgelöst. In 80 Prozent der Patienten besteht Fieber.

Meist ist bereits zur Zeit der Klinikaufnahme eine generalisierte Lymphknotenschwellung festzustellen, auch die Tonsillen sind in etwa der Hälfte der Fälle vergrößert.

Etwa zwei Drittel der Patienten weisen eine Hepatosplenomegalie auf. Bei etwa einem Drittel der Patienten bestehen Ödeme in Extremitäten oder Gesicht, selten generalisiert. Desgleichen kommen gelegentlich Pleura- und Bauchhöhlenergüsse vor. Selten sind Lungen- und Parotisinfiltate. Auch tritt selten ein Herpes zoster auf.

Laborbefunde

In etwa Zweidrittel der Patienten besteht eine Anämie. Diese ist manchmal Coombs-positiv, wobei meist keine Vermehrung, sondern eine starke Reduktion der Erythropoese im Knochenmark besteht. Es liegt meist also keine hämolytische, sondern eine aplastische Anämie vor (3).

Bei etwa einem Drittel der Patienten sieht man im Blut eine neutrophile Leukozytose. Die Lymphozytenzahl ist manchmal erniedrigt. Gelegentlich findet man gering bis stark vermehrt Plasmazellen im Blut

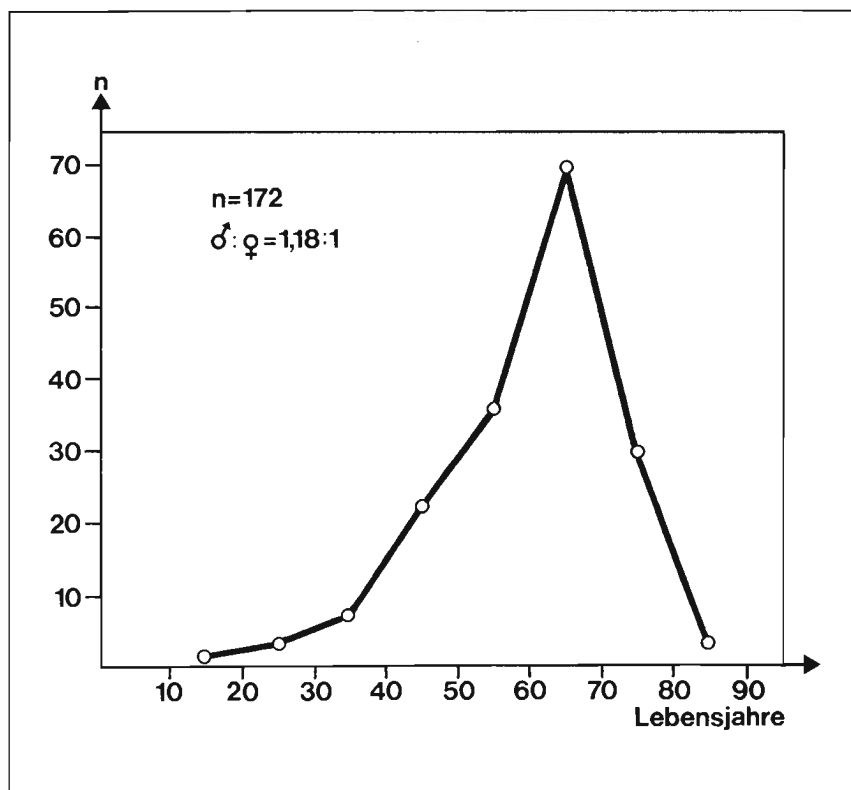


Abbildung 1: Alter und Geschlecht bei 172 Patienten mit LgrX

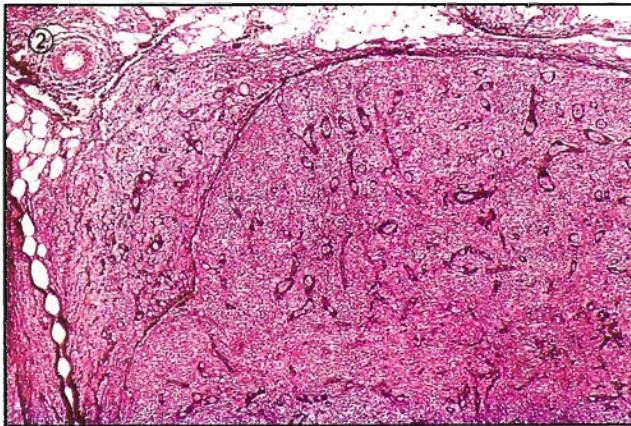


Abbildung ②: Starke Venolenvermehrung im Lymphknoten und in der Lymphknoten Umgebung bei zerstörter Lymphknotenarchitektur. LgrX, Gomori (16x)

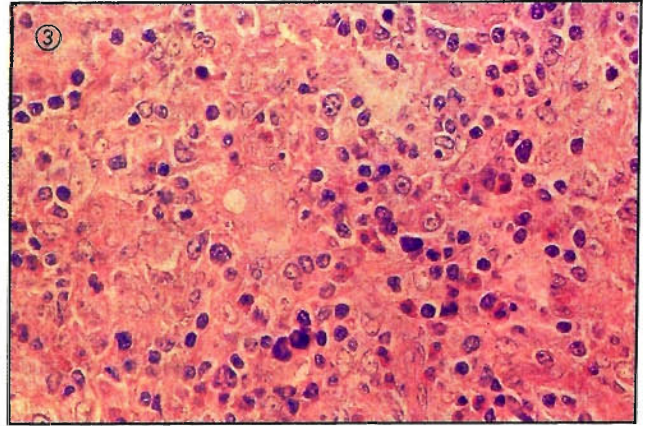


Abbildung ③: LgrX, Mischtyp, Bunte Zytologie, Giemsa, 160x

Abbildung ④: LgrX, epitheloidzellreicher Typ, mehrere oxyphile Epitheloidzellgruppen, Giemsa (160x)

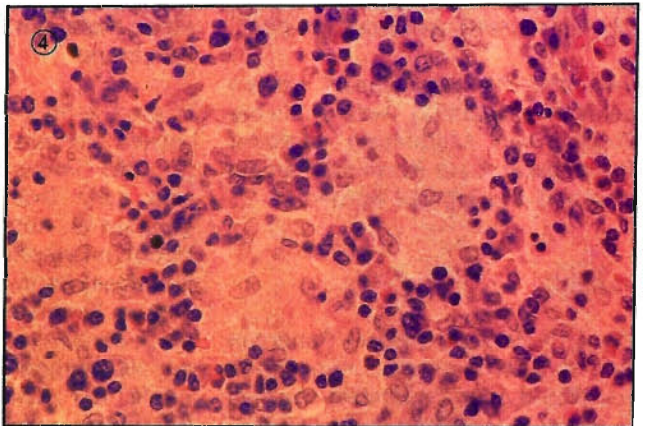
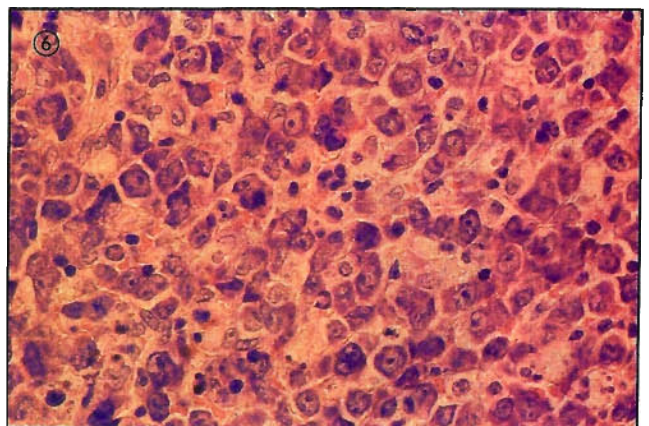
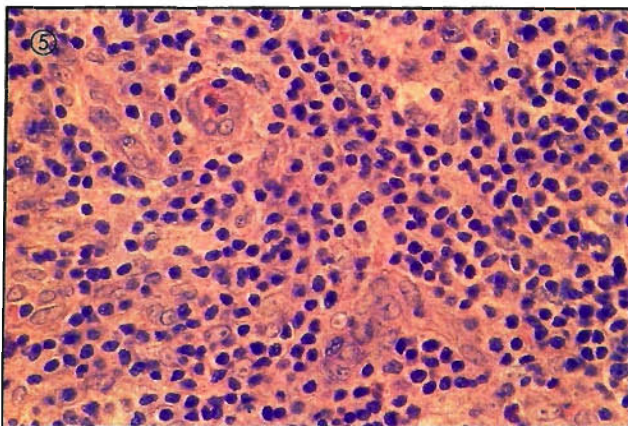


Abbildung ⑤: LgrX, lymphozytenreicher Typ. Die Lymphozyten sind im Tupfpräparat azurgranuliert (T-Lymphozyten vom Suppressor-Typ?). Giemsa (160x)

Abbildung ⑥: Immunoblastisches Lymphom aus LgrX entstanden. Große basophile Tumorzellen, Giemsa (160x)



(Schoengen et al. 1976). Etwa 30 Prozent der Patienten zeigen eine zum Teil erhebliche Vermehrung der Eosinophilen im Blut.

Die BSG kann normal und mehr oder weniger stark beschleunigt sein. Die Immunglobulinwerte des Serums sind bei drei Viertel der Patienten erhöht, wobei ein polyklonales Muster besteht. Nur selten

kommt es terminal zur Entwicklung einer monoklonalen Immunglobulinvermehrung im Serum.

Die Tuberkulinreaktion ist meist negativ, sie kann bei Besserung des Krankheitsbildes wieder positiv werden.

Häufig wird über eine Überempfindlichkeit gegen Pharmaka berichtet.

Diese kann vor Krankheitsausbruch oder während der Erkrankung registriert werden.

Folgende Medikamente wurden in unserem Untersuchungsgut besonders gefunden: Antibiotika (Penicillin, Tetracykline), Schmerzmittel (Pyrazolonderivate, Novalgin), Zytostatika (Vincristin, Velbe, Cyclophosphamid) und Amitriptylin. ▷

Lymphogranulomatosis X

Therapie

Ein gültiges Therapiekonzept gibt es nicht. Das liegt vor allem daran, daß die Natur der Erkrankung noch unklar ist. In einigen Fällen wird man ohne Therapie zuwarten können, ja, es kann gelegentlich ohne Therapie zur Heilung kommen. In den meisten Fällen wird man hochdosiert Prednisolon geben und bei Versagen dieser Therapie als Multiratio eine Polychemotherapie (3) verabfolgen. In jedem Fall muß der Patient bestens mit Antibiotika abgeschirmt werden, da er sich in einem Zustand höchster Infektanfälligkeit befindet.

Versuche mit Levamisole® sollten gemacht werden (2). Auch sollte die Zugabe von Azothiaprין und/oder Cyclosporin A zur Kortikoidtherapie erwogen und erprobt werden.

Verlauf

Etwa 10 Prozent unserer Patienten zeigten Spontanremissionen. Durch Kortikoide oder Zytostatika konnten in knapp der Hälfte unserer Patienten Remissionen von freilich meist

nur wenigen Wochen bis Monaten Dauer erzielt werden. Nur in seltenen Fällen wurden mehrjährige Remissionen und Heilungen erzielt.

Weitere Remissionen nach Rezidivierung der LgrX konnten meist nicht mehr erreicht werden. Der Tod trat häufig an Infektionen (Bronchopneumonien!) mit Sepsis, Schocksymptomen, usw. ein. Gelegentlich wurde autoptisch eine Zytomegalie gefunden.

Entwicklung eines malignen Lymphoms oder Karzinoms

In etwa zehn Prozent der LgrX entwickelt sich ein malignes Lymphom (9), das immunoblastischer Natur sein kann (früher Retikulosarkom genannt (s. Abbildung 6)). Auch ein Hodgkin-Lymphom (Lymphogranulomatose) kann aus einer LgrX entstehen. Selten ist die Entwicklung in ein T-Zonenlymphom. – Etwas seltener als maligne Lymphome treten im Laufe der Erkrankung zusätzlich Karzinome, am häufigsten Magenkarzinome auf.

Prognose

Die Lebenserwartung der LgrX ist im ganzen schlechter als die der meisten malignen Lymphome. Die mediane Überlebenszeit betrug in unserem Krankengut – je nach dem histologischen Subtyp – 5 bis 16 Monate (Abbildung 7). Nach 5 Jahren waren noch zwischen 0 und 22 Prozent der Patienten am Leben.

Pathogenese

Die Natur und der Entstehungsmechanismus der LgrX sind noch ungeklärt. Eines ist jedoch sicher: Es liegt kein malignes Lymphom vor. Vielmehr ist die LgrX eines der wichtigsten Prälymphome.

Wenn man im Tierexperiment nach vergleichbaren Modellen sucht, so scheint die chronische Graft-versus-host-reaction der Morphologie der LgrX am nächsten zu kommen. Daher ist es verständlich, daß immer wieder zur Debatte gestellt wurde, die LgrX könnte ein Analogon der Graft-versus-host-reaction sein (5, 7). Das entscheidende pathogenetische

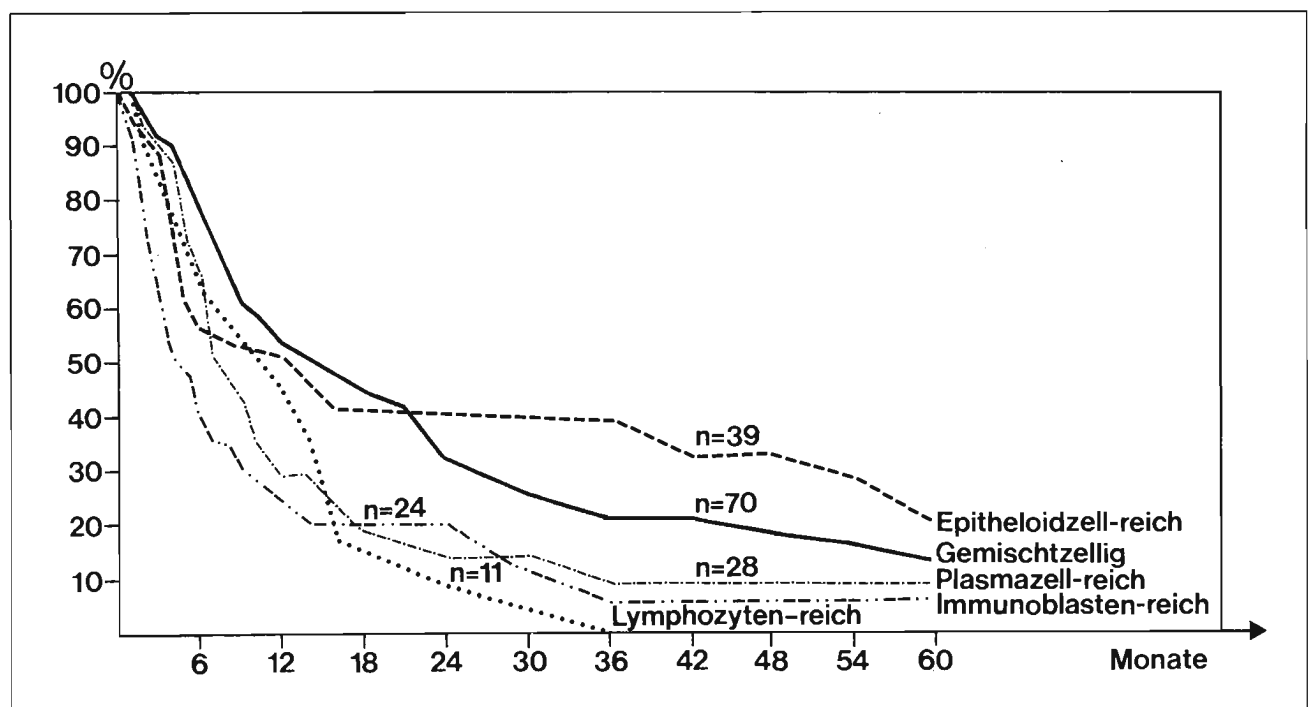


Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit (actuarial survival) der fünf verschiedenen LgrX-Typen

Wirkung von Propranolol und Prazosin auf den Blutfettspiegel

Die Autoren untersuchten 23 Männer im Alter von 47 bis 55 Jahren, deren diastolische Blutdruckwerte 100 mmHg oder mehr betragen. Alle Patienten waren bisher unbehandelt.

In einer randomisierten Cross-over-Studie wurde den Probanden acht Wochen lang Propranolol, anschließend acht Wochen Prazosin und hinterher beide Substanzen verabreicht. Beide Präparate wurden in aufsteigender Dosis gegeben, die Höchstdosis für Propranolol betrug 2mal 80 mg/Tag, für Prazosin 2mal 2 mg/Tag.

Zu Beginn der Studie sowie nach jedem achtwöchigen Behandlungszyklus wurden im Serum Gesamtcholesterin, HDL VLDL und LDL sowie Triglyceride bestimmt. Außerdem wurden Blutdruck und Pulsfrequenz gemessen.

Propranolol senkte das HDL-Cholesterin um 13 Prozent, der Quotient aus HDL-Cholesterin und LDL und VLDL-Cholesterin nahm um 15 Prozent ab, die Serum-Triglyceride stiegen um 24 Prozent, die Harnsäure um 10 Prozent. Diese Veränderungen waren hochsignifikant.

Unter Prazosin nahmen das Gesamtcholesterin im Serum um 9 Prozent, das LDL und VLDL-Cholesterin um 10 Prozent und die Triglyceride um 16 Prozent ab. Auch diese Veränderungen waren hochsignifikant.

Bei der Kombinationstherapie der beiden Substanzen blieb nur das HDL signifikant erniedrigt.

Die Blutdruckwerte wurden von beiden Medikamenten in gleicher Weise gesenkt, die Nebenwirkungen waren unwesentlich und zwangen in keinem Fall zum Absetzen des Präparats. Der HDL-senkende Effekt der Betablocker ist bereits seit 1976 bekannt und wird von den Autoren voll bestätigt. ▷

Prinzip der Graft-versus-host-reaction und ihrer Analoga ist die Veränderung des „major histocompatibility-Complexes“ (MHC) an den befallenen Zellen, wogegen sich eine intensive T-Zellreaktion richtet (7).

Mit dieser T-Zellreaktion ist auch eine Neubildung von Gefäßen, vorwiegend epitheloiden Venolen, verknüpft. Die Veränderung des MHC kann durch Pharmaka und Viren erfolgen. Für beide Möglichkeiten gibt es Anhaltspunkte bei Fällen von LgrX. Die Überempfindlichkeit gegen Pharmaka und die bisweilen tatsächlich beobachtete Auslösung der LgrX durch Pharmaka stellt diese Ätiologie zur Debatte.

Es gibt auch Anhaltspunkte für eine Virusgenese. So bestand als Vorphase einer LgrX bei einem der von uns verfolgten Patienten eine wochenlange Entzündung im Bereich der oberen Luftwege und der Konjunktiven*. Shamoto und Suchi (16) konnten elektronenmikroskopisch virusähnliche Partikel in Lymphknotenzellen bei einem Fall von LgrX nachweisen. Die von Krüger in zahlreichen Fällen unserer Untersuchungsreihe nachgewiesenen Rubella-Antigene lassen an eine Beziehung zu einer unbewältigten Rötelninfektion denken (11).

Für die Interpretation als Analogon einer chronischen Graft-versus-host-reaction spricht auch die Tatsache, daß bei der LgrX oft azurgranulierte Lymphozyten, die nach Grossi et al. 1978 (8) als T-Suppressorzellen anzusprechen sind, in Blut und Lymphknoten stark vermehrt sind (eigene unveröffentlichte Beobachtungen); denn bei der chronischen Graft-versus-host-reaction sind die T-Suppressorzellen im Blut stark vermehrt (4). Die Vermehrung der T-Suppressorzellen könnte ihrerseits wieder an der hohen Infektgefährdung der Patienten schuld sein**).

Literatur

- (1) Donhuijsen, K., Leder, L.-D.: Zur Natur, Prognose und Nomenklatur der angioimmunoblastischen Lymphadenopathie (Lymphogranulomatosis X bzw. T-Zonen-Lymphom). *Dtsch. med. Wschr.* **104** (1979) 887–888 – (2) Ellegaard, J., Boesen, A. M.: Restoration of defective cellular immunity by Levamisole in a patient with immunoblastic lymphadenopathy *Scand. J. Haematol.* **17** (1976) 36–43 – (3) Flandrén, G.: Adénopathies angio-immunoblastiques avec anémie auto-immune et hyperimmunoglobulinémie polyclonale. *Nouv. Presse méd.* **5** (1976) 1521–1524 – (4) Forster, G., Moeschlin, S.: Extramedulläres leukämisches Plasmocytom mit Dysproteinämie und erworbener hämolytischer Anämie, Schweiz. med. Wschr. **84** (1954) 1106–1110 – (5) Frizzera, G., Moran, E. M., Rappaport, H.: Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia. *Lancet* **I** (1974) 1070–1073 – (6) Gleichmann, E., Gleichmann, H.: Graft-versus-host reaction: a pathogenetic principle for the development of drug allergy, autoimmunity, and malignant lymphoma in non-chimeric individuals. *Hypothesis, Z. Krebsforsch.* **85** (1976) 91–109 – (7) Gleichmann, E., Gleichmann, H., Wilke, W.: Autoimmunization and lymphomagenesis in parent F₁ combinations differing at the major histocompatibility complex: Model for spontaneous disease caused by altered self-antigens? *Transplant. Rev.* **31** (1976) 156–224 – (8) Grossi, C. E., Webb, S. R., Zicca, A., Lydyard, P. M., Moretta, L., Mingari, M. C., Cooper, M. D.: Morphological and histochemical analyses of two human T-cell subpopulations bearing receptors for IgM or IgG. *J. exp. Med.* **147** (1978) 1405–1417 – (9) Lennert, K.: Zur Natur, Prognose und Nomenklatur der angioimmunoblastischen Lymphadenopathie (Lymphogranulomatosis X bzw. T-Zonen-Lymphom). *Dtsch. med. Wschr.* **104** (1979) 1246–1247 – (10) Lennert, K.: Pathologisch-histologische Klassifizierung der malignen Lymphome. In: Leukämien und maligne Lymphome, Stacher, A., Hrsg., München/Berlin/Wien: Urban & Schwarzenberg (1973) 181–194 – (11) Lennert, K., Knecht, H., Burkert, M.: Vorstadien maligner Lymphome. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **63** (1979) 170–196 – (12) Lukes, R. J., Tindle, B. H.: Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.* **292** (1975) 1–8 – (13) Radaszkiewicz, T., Lennert, K.: Lymphogranulomatosis X, Klinisches Bild, Therapie und Prognose. *Dtsch. med. Wschr.* **100** (1975) 1157–1163 – (14) Reinherz, E. L., Schlossman, S. F.: Characterization of regulatory T cells in man. In: *Regulatory T Lymphocytes*, Pernis, B., Vogel, H. J., Eds., New York: Academic Press (1980) 345–362 – (15) Schoengen, A., Dietrich, M., Kubanek, B., Haferkamp, O., Heimpel, H.: Immunoblastische Lymphadenopathie mit pseudoleukämischem Blutbild. *Blut* **32** (1976) 29–36 – (16) Shamoto, M., Suchi, T.: Intracytoplasmic type A virus like particles in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Cancer* **44** (1979) 1641–1643

Anschrift für den Verfasser:
Professor Dr. med. Dr. h. c.
Karl Lennert
Abteilung Allgemeine Pathologie
und pathologische Anatomie
am Zentrum für
Klinisch-Theoretische Medizin I
Hospitalstraße 42
2300 Kiel

*) Für die klinischen Daten danken wir Herrn Professor Dr. med. G. Brittinger, Medizinische Universitätsklinik Essen.

**) Wir danken zahlreichen klinischen Kollegen für die bereitwillige Überlassung von klinischen Daten und Krankengeschichten.