

Muskuloskelettale Lymphome

Zusammenfassung

Primäre Lymphome des Knochens oder der Skelettmuskulatur sind seltene Erkrankungen. Unter ihnen am häufigsten sind primäre Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens. Sie machen 3–5% aller Knochtumoren und 5% aller primär extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome aus. Primäre Manifestationen des Morbus Hodgkin in Knochen oder Muskulatur sind Raritäten, genauso wie primäre Non-Hodgkin-Lymphome der Skelettmuskulatur.

Primäre Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens können in jedem Lebensalter vorkommen. Eine Bevorzugung besteht für die 3.–6. Lebensdekade. Ihr radiographisches Erscheinungsbild ähnelt dem anderer aggressiv wachsender Knochtumoren. Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind sie – in Abhängigkeit vom Patientenalter – gegenüber dem Ewing-Sarkom, dem malignen fibrösen Histiozytom, gegenüber Metastasen kleinzelliger Tumoren und der Osteomyelitis. Weitere Differenzialdiagnosen sind der periphere primitive neuroektodermale Tumor oder PNET, das Osteosarkom, das eosinophile Granulom und das Fibrosarkom.

Behandelt werden primäre Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens durch eine Kombination aus Chemo- und Strahlentherapie, operative Therapieformen bleiben Komplikationen vorbehalten. Ihre Prognose ist günstig, mit rezidivfreien Zehnjahresüberlebensraten von über 80% für unifokale Manifestationsformen.

Schlüsselwörter

Knochtumor · Weichteiltumor · Non-Hodgkin-Lymphom · Morbus Hodgkin

Primäre Lymphome des muskuloskelettalen Systems sind als rein extranodale Manifestationen einer Lymphomerkkrankung streng von sekundären Beteiligungen des muskuloskelettalen Systems im Rahmen primär nodaler oder primär im Bereich innerer Organe manifestierter Lymphomerkkrankungen zu trennen. Begründet ist diese Trennung durch erhebliche Unterschiede im Hinblick auf Epidemiologie, Differenzialdiagnose, Therapie und Prognose.

Im Gegensatz zu primär außerhalb des muskuloskelettalen Systems vorliegenden Lymphomerkkrankungen handelt es sich bei primären Lymphomen des Knochens und der Skelettmuskulatur um seltene Erkrankungen. Dies gilt bereits für das primäre Non-Hodgkin-Lymphom des Knochens. Der primäre Morbus Hodgkin des Knochens und die primären Lymphome der Skelettmuskulatur sind in der Literatur weltweit nur

in wenigen Fallberichten und kleineren Patientenserien beschrieben [2, 3, 5, 8, 11, 14, 15, 19, 22].

Entscheidend für die Einordnung in die Gruppe der primären Lymphome von Knochen oder Skelettmuskulatur ist der Ausschluss simultan vorliegender Lymphommanifestationen außerhalb dieser Regionen.

Bei den primären Non-Hodgkin-Lymphomen des Knochens handelt es sich fast ausschließlich um hochmaligne B-Zell-Lymphome [4, 10, 12, 23]. Primäre T-Zell-Lymphome des Knochens kommen praktisch nicht vor [4, 10, 12, 23].

© Springer-Verlag 2002

Dr. med. Karl Ludwig
Institut für Klinische Radiologie,
Universitätsklinikum Münster,
Albert-Schweitzer-Str. 33, 48129 Münster
E-Mail: lud@uni-muenster.de

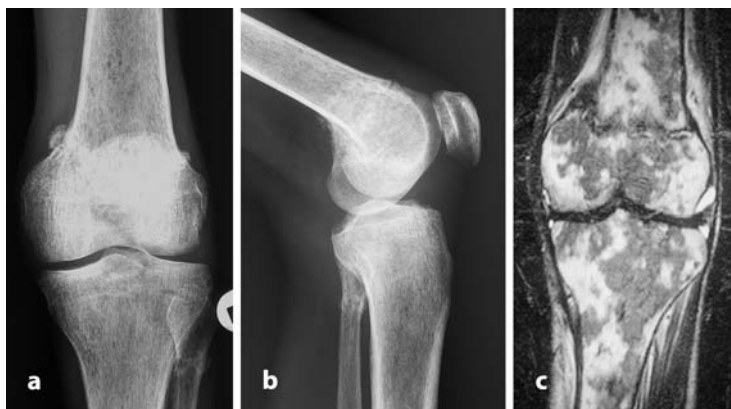


Abb. 1a–c ▲ Multifokales Non-Hodgkin-Lymphom mit Manifestation am distalen Femur, in der proximalen Tibia und in der proximalen Fibula. Röntgenbilder in 2 Ebenen (a anteroposterior, b lateral) zeigen eine osteolytische Knochendestruktion vom permeativen Typ. Eine periostale Reaktion ist nicht erkennbar. Im distalen Femur und in der proximalen Fibula liegen pathologische Frakturen vor. Die Magnetresonanztomographie (c STIR) zeigt ein fleckförmig hyperintenses Muster

K. Ludwig

Musculoskeletal lymphomas

Abstract

Primary lymphomas of bone or skeletal muscle are rare entities. The most frequent among these diseases are primary non-Hodgkin's lymphomas of bone. They account for 3–5% of all bone tumors and 5% of all primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Primary manifestations of Hodgkin's disease in bone or skeletal muscle are rarities. Primary non-Hodgkin's lymphomas of skeletal muscle are rarities as well.

Primary non-Hodgkin's lymphomas of bone can be found in any patient age. A preference exists for the 3.–6. decade of life. The radiographic appearance of these entities resembles other aggressive bone tumors. Their differential diagnosis includes – depending on the patient's age – Ewing's sarcoma, malignant fibrous histiocytoma, metastases of small cell tumors and osteomyelitis. Further differential diagnoses are the peripheral primitiv neuroektodermal tumor (PNET), osteosarcoma, eosinophilic granuloma and fibrosarcoma.

Treatment of primary non-Hodgkin's lymphomas uses combinations of chemotherapy and radiation therapy. Operative treatment is reserved for the treatment of complications. The prognosis of primary non-Hodgkin's lymphomas is reflected by 10-year-survival-rates without recurrence of more than 80% in unifocal manifestations.

Keywords

Bone tumor · Soft tissue tumor ·
Non-Hodgkin's lymphoma · Hodgkin's disease

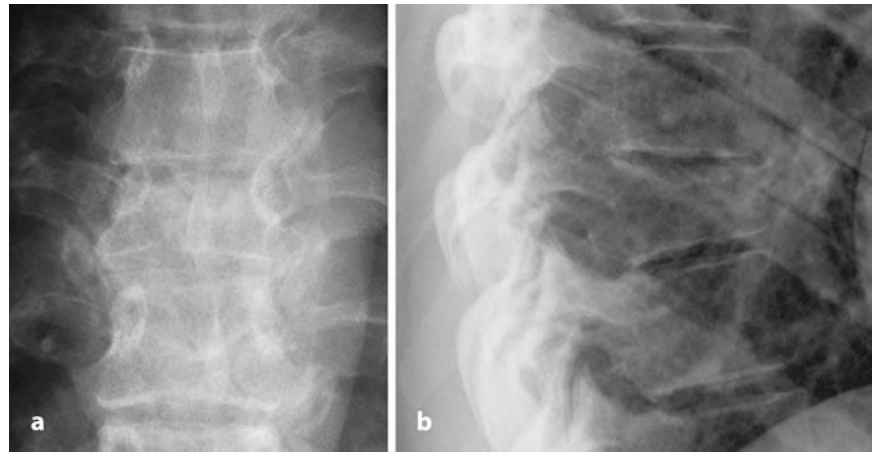


Abb. 2a,b ▲ Non-Hodgkin-Lymphom des 8. Brustwirbelkörpers. Dieser kommt in den Röntgenaufnahmen (a anteroposterior, b lateral) höhengemindert zur Darstellung. Eine differenzialdiagnostische Abgrenzung etwa gegenüber einem Plasmozytom oder einer Metastase ist kaum möglich

Die Mehrzahl der primären Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens ist unifokal, eine multifokale Manifestation ist seltener [10, 16].

Epidemiologie

Der Anteil extranodaler Manifestationen an allen Non-Hodgkin-Lymphomen wird in der Literatur mit Werten zwischen 25 und 40% angegeben [12, 23].

Von den extranodalen Non-Hodgkin-Lymphomen haben wiederum 5% ihren Ursprung im Knochen [9, 12, 23]. Für den Anteil primärer Non-Hodgkin-Lymphome an allen Knochentumoren werden in der Literatur – basierend auf der Analyse großer Patientenkollektive – Werte zwischen 3 und 5% angegeben [6, 21].

Das Altersspektrum, in dem primäre Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens vorkommen, ist breit. Am häufigs-

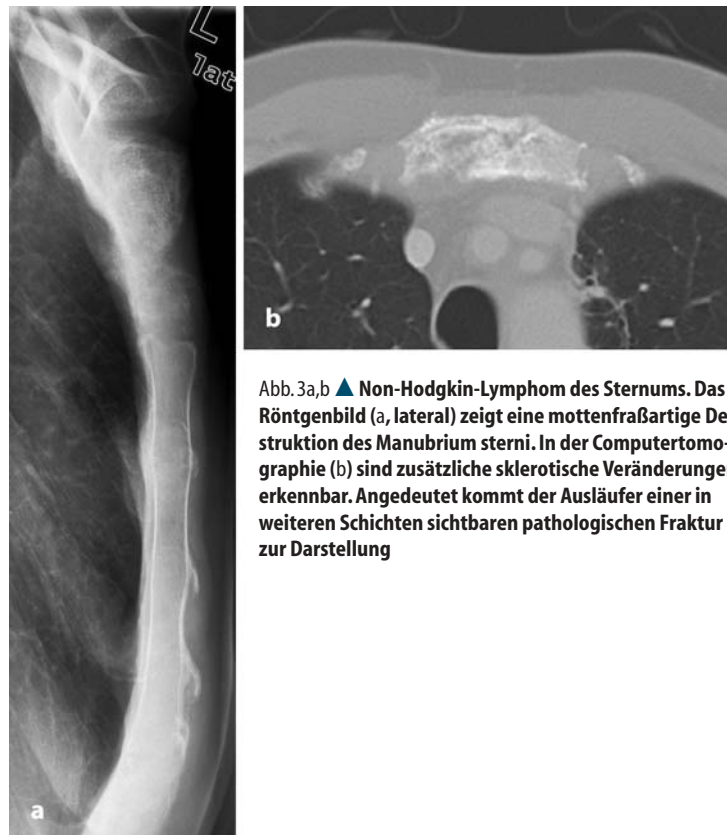


Abb. 3a,b ▲ Non-Hodgkin-Lymphom des Sternums. Das Röntgenbild (a, lateral) zeigt eine mottenfraßartige Destruktion des Manubrium sterni. In der Computertomographie (b) sind zusätzliche sklerotische Veränderungen erkennbar. Angedeutet kommt der Ausläufer einer in weiteren Schichten sichtbaren pathologischen Fraktur zur Darstellung

ten werden sie in der 3.–6. Lebensdekade entdeckt [10, 17, 23]. Auch bei Kindern und Jugendlichen sowie im Senium ist jedoch das Auftreten primärer Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens beschrieben [7, 10, 20].

Über das Auftreten primär ossärer Manifestationen des Morbus Hodgkin und primärer Lymphome der Muskulatur liegen in der Literatur nur Fallberichte oder kleine Serien vor [2, 3, 5, 8, 11, 14, 15, 19, 22]. So wurde etwa an der Mayo-Klinik in allen zwischen 1927 und 1996 vorgestellten Fällen eines Morbus Hodgkin eine Knochenmanifestation in 25 Fällen, eine primäre Knochenmanifestation in lediglich 5 Fällen gefunden [18]. Von 7000 in der Mayo-Klinik dokumentierten Patienten mit Lymphomen – in den Jahren 1976–1986 – wiesen nur 8 Patienten ein primäres Lymphom der Skelettmuskulatur auf [22]. Repräsentative Daten zu Alters- und Geschlechtsverteilung liegen deshalb bei diesen Entitäten nicht vor.

Klassifikation

Unter klinischen Gesichtspunkten werden Lymphome nach der Ann-Arbor-Klassifikation eingeordnet. Unifokale primäre Lymphome des Knochens oder der Muskulatur werden dabei dem Stadium IE zugerechnet.

Nach histologischen Kriterien werden Non-Hodgkin-Lymphome nach der als Weiterentwicklung der Kiel-Klassifikation zu betrachtenden WHO-Klassifikation von 2001 klassifiziert [13]. Primäre Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens sind fast ausschließlich hochmalignen B-Zell-Lymphomen zuzuordnen [4, 10, 12, 23].

Klinische Symptomatik

Leitsymptom der primären Lymphome des Knochens ist der lokale Schmerz. Dieser kann vergleichsweise mild und über viele Monate, oder sogar über Jahre, langsam progredient sein [4, 10, 23].

Eine Allgemeinsymptomatik mit Fieber, Nachtschweiß, Schwächegefühl, wie sie bei extraskelettalen Lymphommanifestationen vorkommen kann, liegt typischerweise nicht vor [4, 10, 23]. Ebenso wenig werden richtungweisende Änderungen der Laborwerte – wie etwa eine Sturzsenkung – beobachtet.

Pathologische Frakturen können in Abhängigkeit von der Lokalisation und

Größe des Lymphoms vorkommen, ebenso neurologische Defizite bei Lymphommanifestationen im Bereich der Wirbelsäule [4, 10].

Erwähnenswert ist, dass im Zusammenhang mit einer längeren Immunsuppression etwa im Rahmen von intravenösem Drogenabusus, AIDS oder lang andauernder immunsuppressiver Therapie, primäre Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens häufiger vorkommen [44].

Bildgebung

Das primäre Non-Hodgkin-Lymphom des Knochens ist ein aggressiv wachsender Tumor. Radiographisch führt es zu osteolytischen Läsionen vom mottent-fraßartigen oder permeativen Destruktionsmuster [1, 10, 20]. Häufig tritt bereits frühzeitig eine Destruktion der Kortikalis ein. Periostale Reaktionen sind beim primären Non-Hodgkin-Lymphom des Knochens in der Regel wenig ausgeprägt [1, 10, 20]. Zu finden sind sie bei ca. 50% der primär ossären Non-Hodgkin-Lymphome. Sie sind meist vom lamellären oder vom spikulären, seltener vom zwiebelschalartigen Typ [10, 20]. Häufig finden sich neben den osteolytischen Veränderungen reaktive, osteosklerotische Veränderungen. Rein osteosklerotische Veränderungen hingegen sind untypisch für primäre Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens [10, 20]. Besonders früh entdeckte primäre Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens können ohne radiographisches Korrelat sein [20]. Beispiele primärer Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens zeigen die Abb. 1, 2, 3, 4, 5, 6.

Etwa die Hälfte aller primären Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens ist in Stamm- und Schädel skelett lokalisiert, die andere Hälfte in den langen Röhrenknochen, hier vorzugsweise im Femur [4, 10]. Andere Lokalisationen, auch in platten Knochen, kommen seltener vor [4, 10]. Innerhalb langer Röhrenknochen sind ca. 2/3 der Non-Hodgkin-Lymphome metaphysär lokalisiert, 1/3 liegt diaphysär, eine Beteiligung der epiphysären Knochenabschnitte kommt sowohl bei Erwachsenen als auch beim Kind vor [4, 10, 18].

Bei 80% der Fälle handelt es sich um unifokale, in 20% um multifokale Erkrankungen [4]. Bei multifokalen primären Non-Hodgkin-Lymphomen des Knochens ist eine Kombination von Manifestationen in der Kniegelenkregion

und im Schädel skelett vergleichsweise häufig [4, 16]. Das radiographische Erscheinungsbild multifokaler Non-Hodgkin-Lymphome gleicht dem der unifokalen primären Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens.

Die Magnetresonanztomographie ist das empfindlichste Verfahren zum Nachweis und das am besten geeignete



Abb. 4 ▲ Non-Hodgkin-Lymphom der Tibia. Das Röntgenbild zeigt eine osteolytische Läsion vom permeativen Destruktionsmuster. Eine pathologische Fraktur liegt bereits vor



Abb. 5 ▲ Non-Hodgkin-Lymphom eines Wirbels. Die Computertomographie zeigt eine vorwiegend osteosklerotische Läsion in den rechtsseitigen Wirbelkörperanteilen



Abb. 6 ▲ **Non-Hodgkin-Lymphom der Tibia.** Das Röntgenbild zeigt eine osteolytische Läsion mit geographischen und mottenfraßartigen Anteilen. Die Kortikalis ist an mehreren Stellen arrodiiert. Medialseits ist eine periostale Reaktion sichtbar. Differenzialdiagnostisch ist bei diesem Bild z. B. an ein osteolytisches Osteosarkom zu denken

Verfahren zur Bestimmung der Tumorgrenzen [18]. Magnetresonanztomographisch kommen Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens in T₁-gewichteten Sequenzen iso- oder hypointens zur Muskulatur zur Darstellung, in T₂- oder T₂*-gewichteten Sequenzen sind sie inhomogen hyperintens [10, 20]. Das Vorliegen einer extraossären Tumorkomponente und ihre Ausdehnung lassen sich magnetresonanztomographisch ebenfalls genau feststellen. Hierzu werden üblicherweise kontrastmittelgestützte T₁-gewichtete Sequenzen, wenn möglich mit Fettsättigung, benutzt. Häufig ist diese extraossäre Tumorkomponente beim primär ossären Non-Hodgkin-Lymphom im Vergleich zur intraossären Tumorkomponente nur klein [10, 18].

Die Computertomographie kommt in der Diagnostik ossärer Lymphomanifestationen nur in speziellen Situationen zur Anwendung [10]. Hierzu zählt z. B. die Einschätzung der Stabilität von befallenen Skelettabschnitten in anatomisch komplexen Arealen wie der Wirbelsäule.

Die Skelettszintigraphie ist als Basisdiagnostik zum Ausschluss bzw. zur Detektion weiterer ossärer Manifestationen des Non-Hodgkin-Lymphoms, also zur Sicherung eines unifokalen bzw.



Abb. 7a–d ▲ **Non-Hodgkin-Lymphom im Bereich der Glutealmuskulatur.** Das Lymphom ist leicht raumfordernd und kommt in der nativen T₁-Wichtung (a) muskelisointens, in der kontrastmittelgestützten T₁-Wichtung (b), der STIR (c) und der T₂-Wichtung (d) jeweils hyperintens zur Darstellung

multifokalen Geschehens, geeignet [10, 18]. Ihre Sensitivität liegt dabei unter der der Magnetresonanztomographie [18].

Primäre Manifestationen des Morbus Hodgkin am Knochen können zu osteolytischen, osteosklerotischen oder gemischtförmigen Bildern führen [18]. Kortikale Destruktionen oder periostale Reaktionen kommen in ca. 50% der Fälle vor [18].

Primäre Lymphome der Skelettmuskulatur stellen sich in der Computertomographie als zu derselben hypo- oder isodense Raumforderungen mit variabler Kontrastmittelaufnahme dar [11].

Magnetresonanztomographisch erscheinen sie in T₁-gewichteten Sequenzen isointens zur Muskulatur, nach Kontrastmittelgabe inhomogen hyperintens und in T₂- oder T₂*-gewichteten Sequenzen homogen hyperintens [8, 15]. Sie sind bevorzugt in der Muskulatur der Extremitäten, am häufigsten der der Unterschenkel lokalisiert [14]. Ihr computer- und magnetresonanztomographisches Erscheinungsbild ist wenig

charakteristisch und erlaubt keine Differenzierung von der Mehrzahl anderer Weichteiltumoren. Ein Beispiel für Non-Hodgkin-Lymphome der Muskulatur ist in Abb. 7 dargestellt.

Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostische Überlegungen zum primären Non-Hodgkin-Lymphom des Knochens sollten beim Lebensalter des Patienten beginnen. Bei jungen Patienten zählen das Ewing-Sarkom und der periphere primitive neuroektodermale Tumor zu den Differenzialdiagnosen des Non-Hodgkin-Lymphoms, ferner auch das eosinophile Granulom. Auch das Osteosarkom in seiner überwiegend lytischen Form muss als Differenzialdiagnose berücksichtigt werden [4, 10].

Im höheren Lebensalter zählen neben den ebenfalls seltenen Fibrosarkomen und den malignen fibrösen Histiozytomen auch Metastasen kleinzelliger Tumoren, etwa des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, zur den Differenzialdi-

agnosen primärer Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens [4, 10].

Als benigne Differenzialdiagnose des Non-Hodgkin-Lymphoms des Knochens ist die Osteomyelitis von besonderer Bedeutung [4, 10]. Sie kann in ihren aggressiven Formen zu ähnlichen Destruktionsmustern führen wie das Non-Hodgkin-Lymphom. Ebenso wie bei letzterem liegen bei der Osteomyelitis häufig auch osteosklerotische Komponenten vor. Hilfreich bei der Differenzierung kann die klinische Symptomatik sein.

Häufig kann auf der Basis der Röntgenmorphologie, der Lokalisation, des Patientenalters und der klinischen Symptomatik eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Non-Hodgkin-Lymphom bzw. für eine der Differenzialdiagnosen angegeben werden. Die endgültige Diagnosestellung bleibt jedoch – nicht zuletzt aufgrund der therapeutischen Konsequenzen – praktisch immer dem Ergebnis der bioptischen Abklärung, in Zusammenschau mit dem radiologischen Befund, vorbehalten.

Die Differenzialdiagnose des primären Morbus Hodgkin des Knochens ist – soweit dies anhand der geringen Zahl vorliegender Fälle überhaupt beurteilt werden kann – ähnlich [5].

Primäre Lymphome der Muskulatur sind in ihrem Erscheinungsbild wenig charakteristisch und von der Mehrzahl reiner Weichteiltumoren weder computer- noch magnetresonanztomographisch mit ausreichender Sicherheit abzugrenzen [8, 15].

Therapie

Grundlage der Therapie des primären Non-Hodgkin-Lymphoms ist heutzutage eine Anthrazyklin-basierte Chemotherapie [23]. Diese wird üblicherweise durch eine Strahlentherapie ergänzt [23].

Eine operative Therapie ist speziellen Fällen vorbehalten und kommt dann zum Einsatz, wenn Komplikationen, wie etwa pathologische Frakturen, eingetreten sind [23].

Prognose

Die Prognose sowohl uni- als auch multifokaler primärer Non-Hodgkin-Lymphome des Knochens ist gut, die rezidivfreien Zehnjahresüberlebensraten liegen bei über 80% [23].

Literatur

1. Braunstein EM, White SJ (1980) Non-Hodgkin lymphoma of bone. *Radiology* 135:59–63
2. Bertoni F, Sanna P, Zucca E, Roggero E, Cavalli F (1998) Primary extranodal lymphoma of skeletal muscles: a report of four cases. *Oncol Rep* 5:605–607
3. Chong J, Som PM, Silvers AR, Dalton JF (1998) Extranodal non-Hodgkin lymphoma involving the muscles of mastication. *AJNR* 19:1849–1851
4. Campanacci M (1999) Bone and soft tissue tumors. Springer, Berlin Heidelberg New York
5. Citow JS, Rini B, Wollmann R, Macdonald RL (2001) Isolated, primary extranodal Hodgkin's disease of the spine: case report. *Neurosurgery* 49:453–457
6. Dahlin DC, Unni KK (1986) Bone tumors: general aspects and data on 8542 cases. Thomas, Springfield, p 208
7. Doll C, Wulff B, Rossler J, Schaper J, Havers W (2001) Primary B-cell lymphoma of bone in children. *Eur J Pediatr* 160:239–242
8. Eustace S, Winalski CS, McGowen A, Lan H, Dorfman D (1996) Skeletal muscle lymphoma: observations at MR imaging. *Skeletal Radiol* 25:425–430
9. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ (1972) Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29:252–260
10. Freyschmidt J, Ostertag H (1988) Knochen-tumoren. Klinik – Radiologie – Pathologie. Springer, Berlin Heidelberg New York
11. Grunshaw ND, Chalmers AG (1992) Skeletal muscle lymphoma. *Clin Radiol* 45:399–400
12. Isaacson PG, Norton AJ (1994) Extranodal lymphomas. Churchill Livingstone, London
13. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardimann JW (2001) WHO-Classification of Tumours. IARC Press, Washington DC
14. Keung YK, Liang R (1996) Report of a case of primary skeletal muscle lymphoma and review of the literature. *Acta Haematol* 96:184–186
15. Lee VS, Martinez S, Coleman RE (1997) Primary muscle lymphoma: clinical and imaging findings. *Radiology* 203:237–244
16. Melamed JW, Martinez S, Hoffman CJ (1997) Imaging of primary multifocal osseous lymphoma. *Skeletal Radiol* 26:35–41
17. Ostrowski ML, Unni KK, Banks PM, Shives TC, Evans RG, O'Connell MJ, Taylor WF (1986) Malignant lymphoma of bone. *Cancer* 58:2646–2655
18. Ostrowski ML, Inwards CY, Strickler JG, Witzig TE, Wenger DE, Unni KK (1999) Osseous Hodgkin disease. *Cancer* 85:1166–1178
19. Panicek DM, Lantin JL, Schwartz LH, Castellino RA (1997) Non-Hodgkin lymphoma in skeletal muscle manifesting as homogeneous masses with CT attenuation similar to muscle. *Skeletal Radiol* 26:633–635
20. Rosenthal H, Kolb R, Gratz KF, Reiter A, Galanski M (2000) Ossäre Manifestationen beim Non-Hodgkin-Lymphom im Kindes- und Jugendalter. *Radiologe* 40:737–744
21. Schajowitz F (1994) Tumors and tumorlike lesions of bone and joints. Springer, Berlin Heidelberg New York
22. Travis WD, Banks PM, Reiman HM (1987) Primary extranodal soft tissue lymphoma of the extremities. *Am J Pathol* 11:359–366
23. Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK (1998) Primary extranodal lymphomas. In: Canellos GP, Lister TA, Sklar JL (eds) *The lymphomas*. Saunders, Philadelphia, pp 449–480