

Hautveränderungen der Brust

Differentialdiagnose: Borrelien-Lymphozytom

Dr. med. Sara Plavic-Radeka^{a*}, Damaris Kägi^{b*}, dipl. Ärztin; Dr. med. Adrian Schmid^bKantonsspital Winterthur, Winterthur: ^a Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe; ^b Medizinische Poliklinik und Infektiologie, Zentrum für Allgemeine Innere Medizin

*Geteilte Erstautorenschaft

Hintergrund

Das häufigste Karzinom der Frau ist das Mammakarzinom, das sich gelegentlich mit begleitenden Veränderungen der Haut präsentieren kann. Klassische Symptome wie Orangenhaut, entzündlich veränderte Haut oder Hautödeme weisen oft auf einen Tumor der Brust hin [1]. Zu den Sonderformen des Mammakarzinoms mit Hautmanifestation zählt speziell der Morbus Paget, welcher lediglich 1–3% Prozent der Mammakarzinomfälle ausmacht. Es handelt sich dabei um ein duktales Carcinoma in situ (DCIS) oder invasives Mammakarzinom, welches sich häufig durch Jucken, Brennen und ekzematös schuppige Hautveränderung der Mamille und Areola präsentiert [2–5]. Dem Morbus Paget kann in 85–88% der Fälle ein Mammakarzinom oder DCIS zugrunde liegen, häufig ohne Vorliegen eines Tastbefundes oder Befundes in der Bildgebung (12–15%). 25% der Morbus-Paget-Fälle können auf ein in der Bildgebung okkultes DCIS zurückgeführt werden [6]. Ein Morbus Paget kann sogar in seltenen Fällen (13,7%) als isolierter Typ ohne Nachweis von DCIS oder invasivem Karzinom vorliegen und wird als Morbus Paget der Mamille vom extramammären Typ beschrieben [7].

Ein Ausschluss eines malignen Geschehens sollte durch eine histologische Untersuchung (Stanzbiopsie) erfolgen und eine Bildgebung (Mammographie, Ultraschall) zur Abklärung durchgeführt werden. In der Histologie sind Paget-Zellen wegweisend, eine Immunhistochemie sowie ein Rezeptornachweis sollten zur Komplettierung der Diagnostik durchgeführt werden [1].

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen von Hauterscheinungen der Brust und Mamille gehören benigne Ekzeme, Strahlendermatitis oder bösartige Hauttumoren (z.B. Morbus Bowen, Basalzellkarzinome oder superfiziell spreitende Melanome) sowie seltene Erkrankungen wie das Leiomyom oder der syringomatöse

Tumor der Mamille. Intraduktale Papillome und Mamillenadenome stellen seltene Differentialdiagnosen dar und sind häufig mit einem intramamillären Mammakarzinom assoziiert [8–13].

Eine weitere Differentialdiagnose stellt das Borrelien-Lymphozytom dar. Dieses ist eine seltene kutane Manifestation der frühen Infektionsphase der Lyme-Borreliose. Typische Manifestationsorte können das Ohr läppchen (v.a. bei Kindern), Brustwarzen und das Skrotum sein. In einem Review von 114 erwachsenen Patientinnen und Patienten war das Borrelien-Lymphozytom am häufigsten (76%) an der Brust lokalisiert [14].

Fallbericht

Anamnese

Die 65-jährige Patientin wurde vom Hausarzt zugewiesen zur konsiliarischen, gynäkologischen Beurteilung einer seit zwei Monaten erstmals bemerkten, in der Folge grössenprogredienten

und schmerzhaften Hautveränderung im Bereich der linken Brustwarze. In der Familienanamnese ist ein hohes Risiko für Mammakarzinome vorhanden: Die Mutter (im Alter von 65 Jahren) und die Schwester (im Alter von ca. 30 Jahren) sind an Brustkrebs erkrankt; es liegt keine genetische Abklärung vor. Die Patientin ist postmenopausal und hat keine Hormonersatztherapie eingenommen.

In den letzten Monaten war die Patientin anamnestisch müder als sonst. Ein Zeckenstich war der Patientin nicht erinnerlich, ebenso wenig eine lokalisierte Hautrötung. Auf Nachfrage berichtete sie aber, dass sie sich generell viel im Wald aufhalte.

Befunde

In der klinischen Untersuchung zeigte sich eine glatte Kutisverdickung ohne Farbveränderung von circa einem Zentimeter am Areolarand der linken Brust, darunter war eine fragliche Raumforderung von 1 × 1 Zentimeter palpabel (Abb. 1).

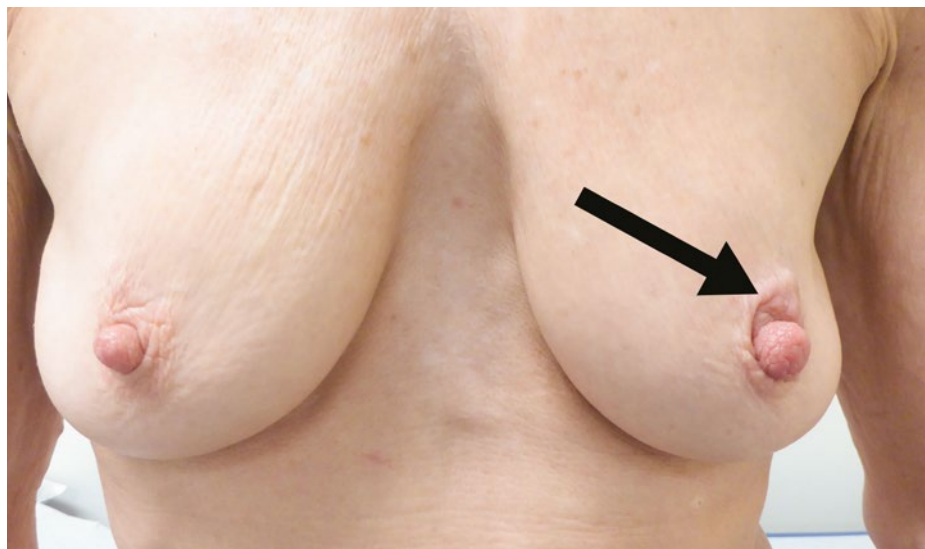


Abbildung 1: Klinischer Befund mit Kutisverdickung bei 2 Uhr am Areolarand der linken Mamille (Pfeilmarkierung). Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

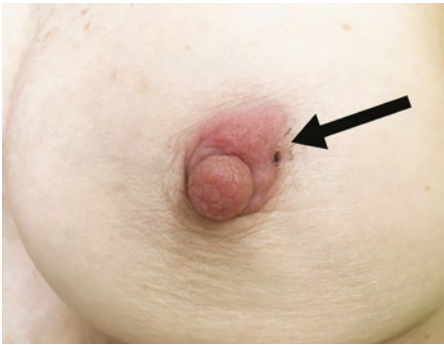


Abbildung 2: Detailansicht des klinischen Befundes bei Status nach Punchbiopsie bei 2 Uhr (Pfeilmarkierung). Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Die Mammasonographie und Mammographie zeigten keine weiteren Auffälligkeiten (BI-RADS 2) bei einer sehr hohen Brustdichte (ACR d), sodass eine weiterführende Mamma-Magnetresonanztomographie empfohlen wurde. Bei Verdacht auf einen Morbus Paget der Mamma wurde der Befund mittels Punchbiopsie histologisch abgeklärt (Abb. 2). Der histologische Befund zeigte keine malignen Zellen, jedoch ein gemischtes, lymphozytäres Infiltrat. Die Dignität konnte aufgrund von Quetschartefakten nicht beurteilt werden. Die im Anschluss durchgeführte Mamma-Magnetresonanztomographie zeigte den Verdacht auf ein malignes Geschehen ähnlich wie bei Morbus Paget (BI-RADS 4), differentialdiagnostisch wäre ein Ekzem oder Dermatitis möglich. Bei suspekter Bildgebung und inkonklusivem Befund in der ersten histologischen Untersuchung wurde eine zweite, tiefere, zentrale Punchbiopsie des Befundes durchgeführt. Histologisch ergaben sich keine Hinweise für eine Malignität. Bei Nachweis einer chronisch lymphozytären Entzündung mit follikulärer Hyperplasie im Bereich der mittleren und tiefen Dermis stellte der Pathologe den Verdacht auf ein Pseudolymphom (Abb. 3). Mittels Borrelien PCR aus dem fixierten Biopsiematerial liess sich *Borrelia afzelii* nachweisen. Die ergänzend durchgeführte Borrelien-Serologie (ELISA und Immunoblot) war positiv.

Diagnose

Borrelien-Lymphozytom perimamillär links bei 2 Uhr.

Therapie und Verlauf

Wir initiierten eine perorale antibiotische Therapie mit Doxycyclin (100 mg 12-stdl). Bei noch nicht vollständiger Regredienz des Lymphozytoms nach drei Wochen wurde die Therapie um eine Woche verlängert (kumulative Therapiedauer 28 Tage). Darunter konnte eine vollständige Regredienz der entzündlichen perimamillären Veränderungen dokumentiert werden.

Diskussion

Die Lyme-Borreliose ist die häufigste durch Zecken übertragene Erkrankung in Europa und Nordamerika und wird verursacht durch *Borrelia burgdorferi* sensu lato (in Nordamerika *Borrelia burgdorferi* sensu stricto und *Borrelia mayonii*, in Europa und Asien hauptsächlich *Borrelia afzelii* und *Borrelia garinii* u.a.). Borrelien sind Bakterien und gehören wie Leptospiren und Treponemen taxonomisch in die Klasse der Spirochäten – spiralig gekrümmte, bewegliche, gramnegative Stäbchen. Die Transmission erfolgt durch den Stich infizierter Zecken der Gattung *Ixodes* (Eurasien hauptsächlich *Ixodes ricinus*, USA *Ixodes scapularis* und *Ixodes pacificus*) [15].

Die Lyme-Borreliose wird in der gesamten Schweiz bis zu einer Höhe von 1500 Meter über Meeresspiegel übertragen und der Durchseuchungsgrad des Vektors *Ixodes ricinus* mit Borrelien beträgt 22–47%. In der Schweiz ist eine hohe Seroprävalenz in der Normalbevölkerung (3,9–6%; bei Risikogruppen, z.B. Waldarbeiter, bis zu 35%) beschrieben [16]. Eine positive Serologie ermöglicht keine Aussage darüber, ob eine aktive Erkrankung vorliegt oder nicht, sondern ist lediglich ein Beleg für einen früheren Kontakt mit Borrelien. Die Interpretation von serologischen Befunden bezüglich deren klinischer Relevanz ist somit ein sehr häufiges Problem in der Klinik. Serologische Untersuchungen sollten in der Regel nur bei symptomatischen Personen durchgeführt werden und dienen zur Unterstützung der klinischen Diagnose. Bei Auftreten eines Erythema

migrans (im Mittel 7–10 Tage nach Zeckenstich) ist eine Serologie nicht indiziert, da die Serokonversion oft erst später erfolgt. Somit ist das Erythema migrans eine rein klinische Diagnose.

Das Borrelien-Lymphozytom ist eine seltene kutane Manifestation der Lyme-Borreliose. Schätzungsweise kommt es bei 2–3% der Borrelieninfektionen in Europa vor. Es tritt als kleine Induration der Haut in Erscheinung, welche langsam an Grösse zunimmt und zu einem solitären bläulich-roten Nodulus oder Plaque mit einem Durchmesser von bis zu einigen Zentimetern anwächst. Die häufigste Lokalisation beim Erwachsenen ist die Brust, gefolgt vom Ohr läppchen und anderen Körperlokalisationen. Das Borrelien-Lymphozytom tritt häufig in unmittelbarer Nachbarschaft zum Ort des Zeckenstiches auf. Die mediane Inkubationszeit beträgt 21 (10–30) Tage. Oft kann vorgängig oder gleichzeitig ein Erythema migrans dokumentiert werden, eine Assoziation zu anderen Manifestationen der Lyme-Borreliose ist selten [14]. Die Durchführung einer Borrelien-Serologie bei Verdacht auf ein Lymphozytom gilt als indiziert (Sensitivität bei rund 80% [16]). Angesichts teils deutlich tieferer Sensitivität der Serologie in neueren Publikationen (50% [14]) eignet sich eine negative Serologie aber nicht zum Ausschluss eines Borrelien-Lymphozytoms. Bei typischer Ausprägung und Lokalisation am Ohr läppchen sowie positiver Serologie und Ansprechen auf Therapie kann auf eine Biopsie verzichtet werden. Bei atypischer Lokalisation,

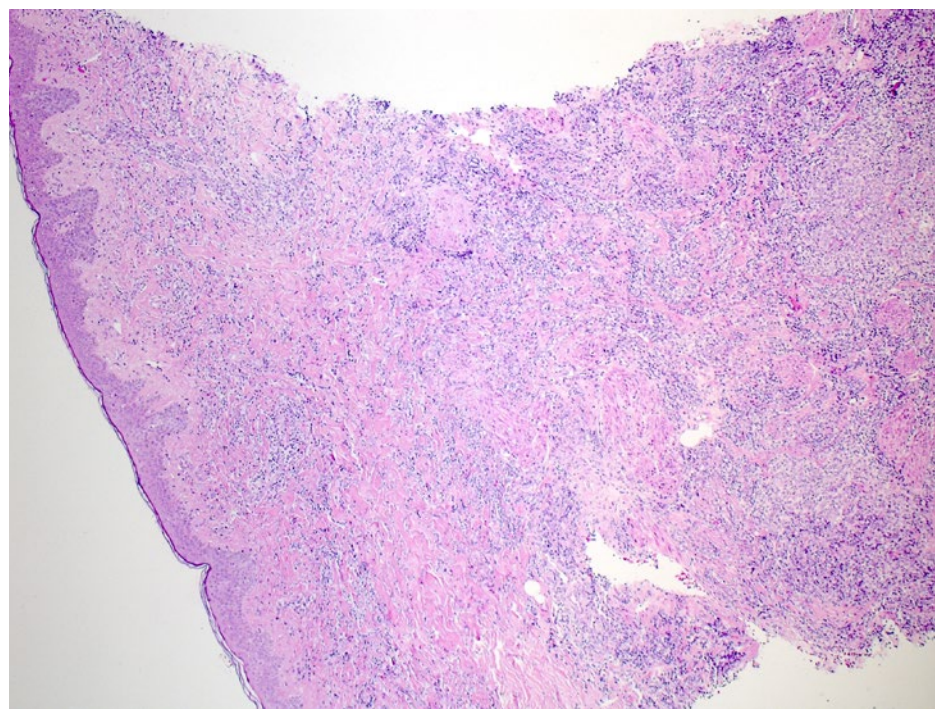


Abbildung 3: Punchbiopsie Areola links 2 Uhr: Tief reichendes, gemischtzelliges, vorwiegend lymphoplasmazelluläres Entzündungsinfiltrat mit Bildung von Lymphfollikeln, ohne Beteiligung der Haut (HE 25x).

unklaren Fällen, Persistenz oder Progredienz des Befundes unter gezielter antibiotischer Therapie sowie bei Manifestation an der Brust sollte eine Biopsie erfolgen, unter anderem zum Ausschluss einer Neoplasie [16]. Histologisch zeigt ein Borrelien-Lymphozytom ein dichtes gemischtzelliges, vorwiegend lymphozytäres Entzündungsinfiltrat (hauptsächlich B-Lymphozyten) der Cutis und Subcutis. Manchmal sind Lymphfollikel nachweisbar [14]. Zum Erregernachweis sollte aus der Biopsie eine PCR-Untersuchung auf Borrelien durchgeführt werden. Für die PCR wird eine Sensitivität von rund 70% angegeben [21, 22]. Als Erreger wird meistens *Borrelia afzelii* (ausschliesslich in Eurasien vorkommende Subspezies) nachgewiesen, in seltenen Fällen auch *Borrelia garinii*, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto und *Borrelia bisettii* [14, 17–19].

Als antibiotische Therapie wird Doxycyclin 100 Milligramm per os zweimal täglich oder Amoxicillin 500 Milligramm per os dreimal täglich empfohlen [20]. Die antibiotische Therapiedauer bei Borrelien-Lymphozytom wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Meist finden sich Empfehlungen von 14–21 Tagen [16, 20].

Das Wichtigste für die Praxis

- Das Borrelien-Lymphozytom ist eine seltene, aber typische Präsentation der Lyme-Borreliose. Der typische Prädispositionsort beim Erwachsenen ist die Brust, gefolgt vom Ohr-Läppchen und weiteren Körperlokalisationen.
- Bei typischer Ausprägung und Lokalisation am Ohr-Läppchen sowie positiver Serologie und Ansprechen auf Therapie kann auf eine Biopsie verzichtet werden. Bei atypischer Lokalisation, unklaren Fällen, Persistenz oder Progredienz des Befundes unter gezielter antibiotischer Therapie sowie bei Manifestation an der Brust sollte eine Biopsie erfolgen, unter anderem zum Ausschluss einer Neoplasie.
- Die Wahl der antibiotischen Therapie ist wie beim Erythema migrans. Die Therapiedauer wird kontrovers diskutiert (14–21 Tage). Die Prognose ist gut.

Korrespondenz

Dr. med. Sara Plavic-Radeka
Frauenklinik
Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse
CH-6000 Luzern 16
sara.plavic[at]luks.ch

Verdankung

Die Autorinnen und der Autor danken Dr. med. Christian Bayerl vom Institut für Pathologie des Kantonsspitals Winterthur für die Befundung der Punchbiopsie sowie das Zurverfügungstellen des Histopathologiebildes.

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und der Autor haben deklariert, keine potenziellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AMWF. Stand Juni 2021.
- 2 Ashikari R, Park K, Huvos AG, Urban JA. Paget's disease of the breast. Cancer. 1970;26:680.
- 3 Dixon AR, Galea MH, Ellis IO, Elston CW, et al. Paget's disease of the nipple. Br J Surg. 1991;78:722.
- 4 Nance FC, DeLoach DH, Welsh RA, Becker WF. Paget's disease of the breast. Ann Surg. 1970;171:864.
- 5 Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, Miller NA. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological, and immunohistochemical findings. Breast Cancer Res Treat. 1986;8:139.
- 6 Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: Changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. Cancer. 2006;107:1448.
- 7 Luu Thi TH, Eichner A, Wohlrab J. Therapeutische Besonderheiten bei Erkrankungen der Mamillenhaut. Dermatologie. 2022;73:873–879.
- 8 Vielh P, Validire P, Kheirallah S, Campana F, et al. Paget's disease of the nipple without clinically and radiologically detectable breast tumor. Histochemical and immunohistochemical study of 44 cases. Pathol Res Pract. 1993;189:150–55.
- 9 Lammie GA, Barnes DM, Millis RR, Gullick WJ. An immunohistochemical study of the presence of c-erbB-2 protein in Paget's disease of the nipple. Histo-pathology. 1989;15:505.
- 10 Jamali FR, Ricci A Jr, Deckers PJ. Paget's disease of the nipple-areola complex. Surg Clin North Am. 1996;76:365.
- 11 Miller L, Tyler W, Maroon M, Miller OF 3rd. Erosive adenomatosis of the nipple: a benign imitator of malignant breast disease. Cutis. 1997;59:91.
- 12 Kobayashi TK, Ueda M, Nishino T, Kibe S, et al. Scrape cytology of pemphigus vulgaris of the nipple, a mimicker of Paget's disease. Diagn Cytopathol. 1997;16:156.
- 13 Gutjahr E, Streng A, Aulmann S, Flechtenmacher C, et al. Pathologie der Mamillenregion. Pathologie. 2020;41:515–522. doi.org/10.1007/s00292-020-00790-z
- 14 Maraspin V, Nahtigal Klevisar M, Ružić-Sabljić E, Lusa L, et al. Borrelial Lymphocytoma in Adult Patients. Clin Infect Dis. 2016;63:914.
- 15 Eisen L, Lane RS. Vectors of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. In: Gray JS, Kahl O, Lane RS, Stanek G, editors. Lyme Borreliosis Biology, Epidemiology and Control. Wallingford, Oxon: CABI Publishing; 2002. p. 91.
- 16 Evison J, Aebi C, Francoli P, Péter O, et al. Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Infektiologie. Teil 1: Epidemiologie und Diagnostik. Schweizerische Ärztezeitung. 2005;86(42):2375–84.
- 17 Asbrink E, Hovmark A. Cutaneous manifestations in Ixodes-borne borrelial spirochetosis. Int J Dermatol. 1987;26:215–23.
- 18 Ružić-Sabljić E, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Jurca T, Logar M, Pikelj-Pecnik A, Strle F. Characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains isolated from human material in Slovenia. Wien Klin Wochenschr. 2002 Jul 31;114(13–14):544–50. PMID: 12422599.
- 19 Lenormand C, Jaulhac B, De Martino S, Barthel C, et al. Species of *Borrelia burgdorferi* complex that cause borrelial lymphocytoma in France. Br J Dermatol. 2009;161:174–6.
- 20 Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, et al. The Clinical Assessment, Treatment and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmo-

sis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2006;43:1089–134.

21 Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, et al. Solitary borrelial lymphocytoma in adult patients. Wien Klin Wochenschr. 2002;114(13–14): 515–23.

22 Colli C, Leinweber B, Mullegger R, Chott A, et al. *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. J Cutan Pathol. 2004;31(3):232–40.



Dr. med. Sara Plavic-Radeka
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Kantonsspital Winterthur, Winterthur



Damaris Kägi, dipl. Ärztin
Medizinische Poliklinik und Infektiologie,
Zentrum für Allgemeine Innere Medizin,
Kantonsspital Winterthur, Winterthur