

UC Irvine

UC Irvine Previously Published Works

Title

Multizentrische Retikulohistiozytose in lichtexponierten Arealen: Korrelation mit Multiphotonenmikroskopie-Bildgebung

Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/8s5652zw>

Journal

JDDG Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 16(6)

ISSN

1610-0379

Authors

Amber, Kyle T
Valdebran, Manuel
Makdisi, Joy
[et al.](#)

Publication Date

2018-06-01

DOI

10.1111/ddg.13515_g

Copyright Information

This work is made available under the terms of a Creative Commons Attribution License, available at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Peer reviewed

Clinical Letter

Multizentrische Retikulohistiozytose in lichtexponierten Arealen: Korrelation mit Multiphotonenmikroskopie-Bildgebung

A case of photodistributed multicentric reticulohistiocytosis: correlation with multiphoton microscopy imaging

DOI: 10.1111/ddg.13515

English online version on Wiley Online Library

Sehr geehrte Herausgeber,

eine 52-jährige Frau stellte sich mit einem leicht juckenden Ausschlag in lichtexponierten Arealen vor, der sich im Verlauf einiger Tage entwickelt hatte. Die genauere Untersuchung ergab schwach erythematöse Papeln, die an der Lichteinstrahlung intensiv ausgesetzter Haut zu einem konfluierenden Erythem zusammenwuchsen (Abbildung 1a). Weitere systemische Symptome wie Gelenkschmerzen lagen ihren Angaben zufolge nicht vor. Die Differenzialdiagnose schloss eine Bindegewebserkrankung, polymorphe Lichtdermatose, phototoxische oder photoallergische Reaktionen, Pellagra und Porphyrie ein. Es wurde eine Biopsie durchgeführt, bei der sich in der gesamten Dermis, angrenzend an die dermoepidermale Junktionszone, eine Ansammlung zahlreicher Histiocyten und mehrkerniger Riesenzellen zeigte. Bei stärkerer Vergrößerung konnte man große Zellen mit exzentrischen Zellkernen und reichlich milchglasartigem Zytoplasma erkennen. Durch immunhistochemische Färbungen wurde in diesen Zellen die Expression von CD68 nachgewiesen. Die läsionalen Zellen waren negativ für S100 und CD1a. Histologisch waren diese Befunde mit der Diagnose einer multizentrischen Retikulohistiozytose vereinbar. Zum Zeitpunkt der Biopsie im Rahmen der Nachsorge begannen sich bei der Patientin charakteristische Läsionen auf dem Handrücken und leichte Arthralgien zu entwickeln (Abbildung 1b). Eine gründliche Abklärung im Hinblick auf ein eventuell zugrundeliegendes Malignom oder eine Bindegewebserkrankung war negativ. Bei der Patientin wurde eine Behandlung mit Methotrexat und Alendronat eingeleitet, die nach zwei Monaten zu einer deutlichen Verbesserung des Erythems, der Arthralgie, der Schwellung des distalen Interphalangealgelenks und der Handläsionen führte.

Die multizentrische Retikulohistiozytose (MRH) ist eine seltene kutane und systemische proliferierende Non-Langerhanszell-Histiocytose, deren Ursache unbekannt ist [1]. Sie präsentiert sich typischerweise mit schleichenden

symmetrischen Gelenkschmerzen, die zu einer schwächenden, mutilierenden Arthritis fortschreiten. In der Mehrzahl der Fälle gehen die Gelenkbefunde den kutanen Manifestationen – hautfarbene bis rotbräunliche papulonoduläre Läsionen im Gesicht und am Handrücken (beispielsweise das pathognomische Korallenperlenzeichen) – voraus [2–4]. In 25 % der Fälle besteht eine Assoziation mit einem Malignom, das gleichzeitig mit der multizentrischen Retikulohistiozytose



Abbildung 1 Lichteinstrahlungsabhängig verteiltes Erythem, bestehend aus glatten erythematösen Papeln (a). Charakteristische wachsartige rosa Papeln auf dem Handrücken (b).

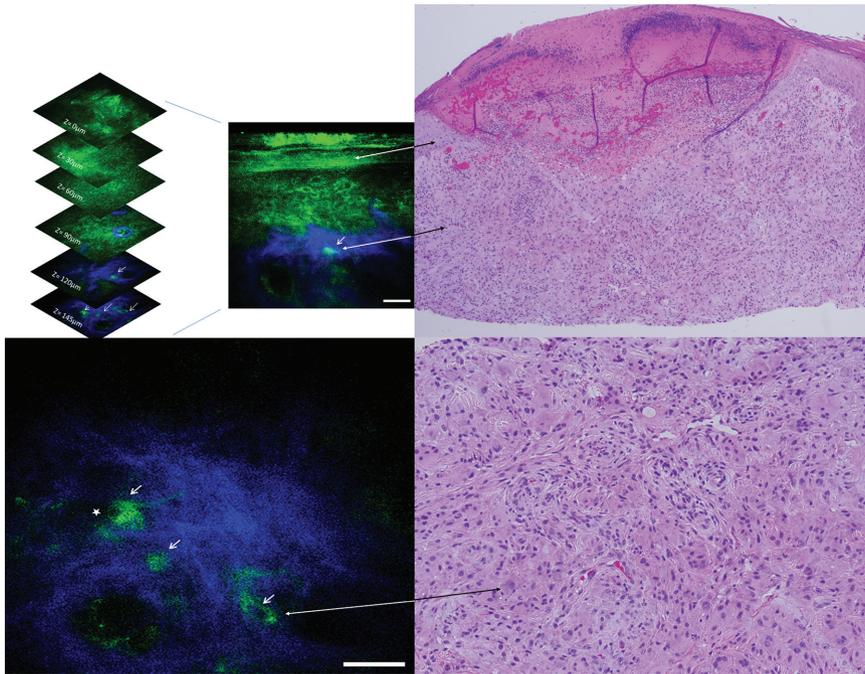


Abbildung 2 Multiphotonenmikroskopische (MPM) En-Face-Bilder (x-y-Scans) des Stratum corneum bei $z = 0 \mu\text{m}$, von Keratinozyten im Stratum spinosum bei $z = 60 \mu\text{m}$ und von Zellen mit intensiver Fluoreszenz und viel Zytoplasma bei 120 und $140 \mu\text{m}$ (Pfeile). Querschnittsansicht (x-z-Scan), die einer vertikalen Ebene durch dasselbe untersuchte Volumen entspricht (links gezeigt, der Maßstabsbalken entspricht $30 \mu\text{m}$), und En-face-MPM-Bild auf Höhe der papillären Dermis, das ein Infiltrat aus Zellen mit intensiv

fluoreszierendem Zytoplasma zeigt (Pfeile). Man beachte, dass eine dieser Zellen einen exzentrischen Nukleus aufweist. (Der Maßstabsbalken: entspricht $30 \mu\text{m}$.) Histologische Korrelate bei geringer und starker Vergrößerung; die Pfeile kennzeichnen Epidermis, entzündliches Infiltrat und große Histiocyten mit exzentrischen Zellkernen.

oder danach auftritt. In seltenen Fällen kann sich die multizentrische Retikulohistiozytose wie eine Bindegewebserkrankung manifestieren, wobei die Symptome (Gottron-Papeln, Erythem am Halsausschnitt, heliotroper Ausschlag, malares Erythem, das sich bis in die Nasolabialfalte erstreckt, und Erythem im Nagelfalz, einer Dermatomyositis ähneln. Wird eine Biopsie der dermatomyositisartigen kutanen Läsionen vorgenommen, erhält man statt der Befunde einer Dermatomyositis die einer multizentrischen Retikulohistiozytose [2].

Eine der beiden Hautläsionen der Patientin wurde mit einem Multiphotonentomographen (MPTflex; JenLab GmbH, Deutschland) untersucht. En-Face-Aufnahmen der papillären Dermis zeigten ein Zellinfiltrat aus Zellen mit intensiv fluoreszierendem Zytoplasma. In einer Tiefe von $130 \mu\text{m}$ fanden sich zwei größere Zellen ($20 \mu\text{m}$) mit identifizierbaren Kernen, eine davon enthielt einen exzentrischen Kern. Dies korrelierte mit den histologischen Befunden (Abbildung 2).

Die Multiphotonen-Mikroskopie (MPM) ist ein optisches Laser-Scanning-Verfahren, das seit einiger Zeit als nichtinvasive bildgebende In-vivo-Untersuchung der Haut klinisch erforscht wird [5]. Mittels MPM können Bilder der Haut durch Frequenzverdopplung (Second Harmonic Generation, SHG) an Kollagen und Zwei-Photonen-Fluoreszenz (TPEF) an Gewebestrukturen wie den Kofaktoren NADH und FAD, Elastin, Keratin und Melanin erzeugt werden. Die bei der MPM entstehenden Kontraste liefern zweifarbig

Bilder, mit denen sich zelluläre Strukturen von der extrazellulären Matrix unterscheiden lassen. Es handelt sich um dreidimensionale markierungsfreie Aufnahmen der Haut mit einer Auflösung im Submikrometerbereich.

Zuvor von Perrin und Kollegen durchgeführte elektronenmikroskopische ultrastrukturelle Untersuchungen bei multizentrischer Retikulohistiozytose bestätigten, dass sich das Infiltrat aus großen Zellen mit unregelmäßigen Konturen zusammensetzt [6]. Interessanterweise wurden mehrere Golgi-Komplexe und Mitochondrien gefunden.

Die Multiphotonen-Mikroskopie ermöglichte uns eine vergleichsweise schnelle In-vivo-Beurteilung einer der Läsionen dieser Patientin. Die aufgenommenen Digitalbilder ließen große Zellen mit umfangreichem und stark fluoreszierendem Zytoplasma erkennen. Für die intensive Fluoreszenz sind möglicherweise hohe Konzentrationen von NADH und FAD infolge einer hohen intrazytoplasmatischen Stoffwechselaktivität verantwortlich. Diese Merkmale korrelieren mit den histologischen Befunden dieser Patientin.

Unseres Wissens nach ist dies die erste publizierte Anwendung der Multiphotonen-Mikroskopie bei einer histiozytären Erkrankung. Ein Einsatz der MPM bei anderen photosensitiven Dermatosen ist bisher noch nicht beschrieben worden. Da mit MPM charakteristische Zellkerne, die auf eine Histiocytose hinweisen, nachgewiesen werden könnten, ist dieses Verfahren möglicherweise ein vielversprechendes

nicht invasives Verfahren für die Diagnose von MRH oder anderen histiozytären Dermatosen. Weitere Studien zur Korrelation der MPM mit histologischen Routineuntersuchungen sind erforderlich.

Interessenkonflikt

Keiner.

**Kyle T. Amber¹, Manuel Valdebran², Joy Makdisi¹,
Sebastien De Feraudy¹, Mihaela Balu²,
Kristen M. Kelly^{1, 2}**

(1) Abteilung für Dermatologie, Universität von Kalifornien,
Irvine, Kalifornien, USA

(2) Beckman-Laserinstitut, Universität von Kalifornien, Irvine,
Kalifornien, USA

Korrespondenzanschrift

Kyle T. Amber, MD
Abteilung für Dermatologie
Universität von Kalifornien Irvine Health

118 Med Surg 1
Irvine, CA 92697, USA

E-Mail: kamber@uci.edu

Literatur

- 1 Utikal J, Klemke CD, Gratchev A, Goerd S. [Cutaneous non-Langerhans' cell histiocytoses]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1: 471–91; quiz 92–3.
- 2 Hsiung SH, Chan EF, Elenitsas R et al. Multicentric reticulohistiocytosis presenting with clinical features of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: S11–4.
- 3 Munoz-Santos C, Sabat M, Saez A et al. Multicentric reticulohistiocytosis-mimicking dermatomyositis. Case report and review of the literature. *Dermatology* 2007; 214: 268–71.
- 4 Fett N, Liu RH. Multicentric reticulohistiocytosis with dermatomyositis-like features: a more common disease presentation than previously thought. *Dermatology* 2011; 222: 102–8.
- 5 Balu M, Kelly KM, Zachary CB et al. Distinguishing between benign and malignant melanocytic nevi by in vivo multiphoton microscopy. *Cancer Res* 2014; 74: 2688–97.
- 6 Perrin C, Lacour JP, Michiels JF et al. Multicentric reticulohistiocytosis. Immunohistological and ultrastructural study: a pathology of dendritic cell lineage. *Am J Dermatopathol* 1992; 14: 418–25.