

Hautarzt 2019 · 70:438–442

<https://doi.org/10.1007/s00105-019-4410-z>

Online publiziert: 10. Mai 2019

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019



Julia K. Winkler · Jochen Hoffmann · Alexander Enk · Ferdinand Toberer

Universitäts-Hautklinik Heidelberg, Ruprecht-Karls Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Diffuse plane Xanthome bei Mycosis fungoides

Anamnese

Im September 2017 stellte sich ein 51-jähriger Patient aufgrund juckender Hautveränderungen zur Mitbeurteilung in unserer Hochschulambulanz vor. Die Hautveränderungen bestanden anamnestisch seit 2–3 Jahren.

Vorthera­pien mit topischen Steroiden, Calcineurin­inhibitoren und Creme-PUVA (Psoralen und UVA) waren unter der Verdachtsdiagnose einer Parapsoriasis en plaques bereits durchgeführt worden, worunter sich der Befund nur kurzzeitig stabilisiert hatte. Auch zum damaligen Zeitpunkt waren bereits prominente

te periorbitale Xanthelasma beobachtet worden.

Eine B-Symptomatik bestand nicht, und es wurden keine relevanten Vorerkrankungen angegeben.



Abb. 1 ▲ Am Rumpf multiple teils rötliche, teils gelbliche Plaques fokal entlang der Hautspaltlinien (a, b). In der Nahaufnahme zeigten sich deutlich die Überlagerung bzw. das Nebeneinander gelblicher und rötlicher Plaques (c, d). Prominente Xanthelasma periorbital (e)

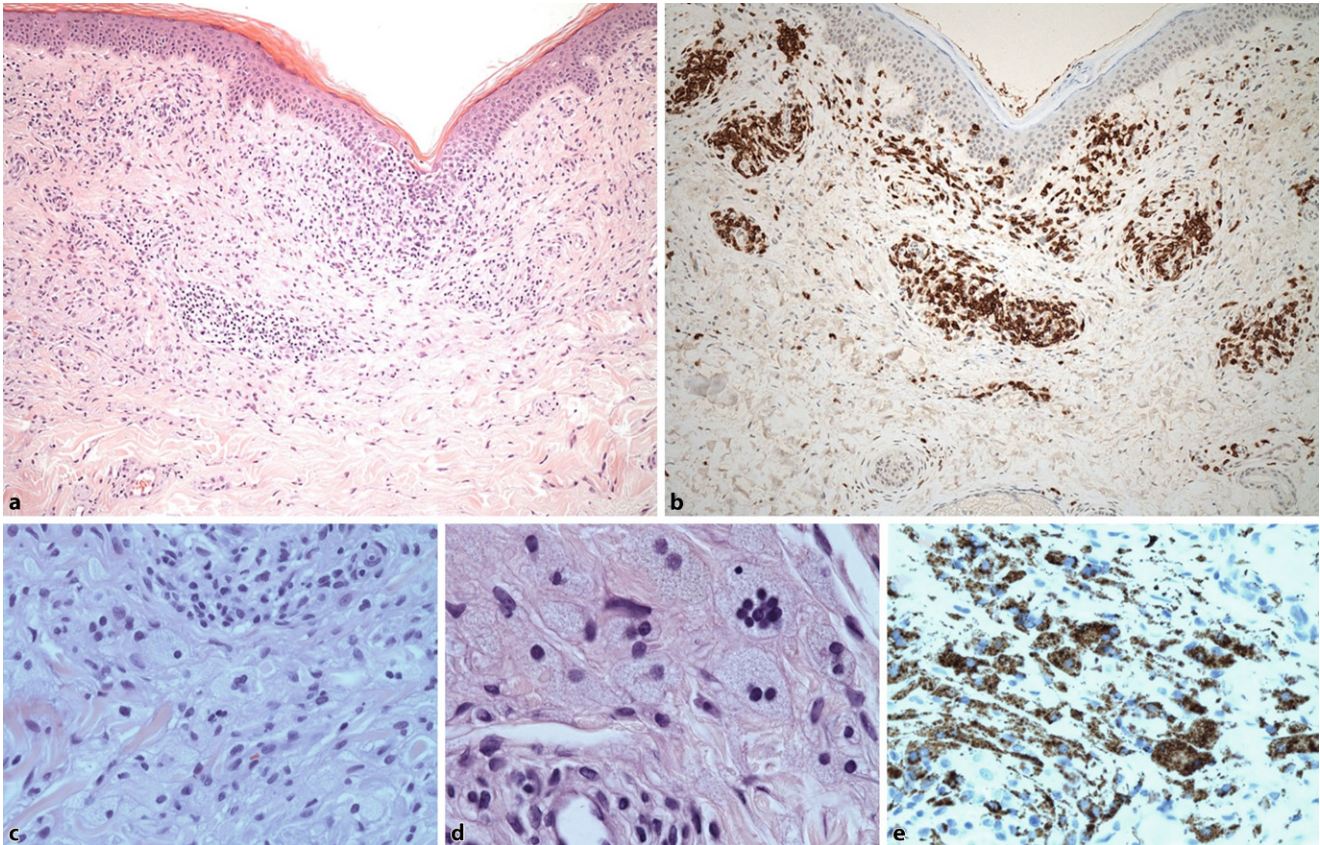


Abb. 2 ▲ Histopathologie: dermales Infiltrat vom Lymphozyten mit Epidermotropismus (a, HE [Hämatoxylin-Eosin], Originalvergr. 200:1). Der immunhistochemische Nachweis von CD3 war positiv (b, Originalvergr. 200:1). In den Schnitten zeigten sich multipel dermale schaumige Histiocyten (c, HE, 400:1; d, HE, Öl, 640:1). Die lipidbeladenen Zellen wurden als CD68-positive Histiocyten identifiziert (e, 400:1)

Befund

Es zeigten sich insbesondere am Rumpf, aber auch an den Extremitäten multiple rötlich bräunliche Plaques (Abb. 1a, b). Daneben bzw. überlagernd fanden sich flächige orange-gelbe Plaques (Abb. 1a–d), zudem periorbital prominente Xanthelasmen (Abb. 1e). Histopathologisch war ein dichtes oberflächliches Infiltrat teils atypischer T-Zellen mit fokalem Epidermotropismus und einzelnen Pautrier-Mikroabszessen sichtbar (Abb. 2a). Ein Großteil der Lymphozyten wies einen CD3⁺/CD4⁺/CD5⁺-Immunphänotyp auf (Abb. 2b). Die PCR (Polymerasekettenreaktion) bestätigte ein monoklonales Rearrangement des T-Zell-Rezeptor-Gens. Die Histologie aus einer gelblichen Plaque zeigte dermal lokalisierte lipidreiche schaumige Histiocyten mit reichlich Zytoplasma, zusammengesetzt aus multiplen kleinen Vesikeln (Abb. 2c, d). Die schaumig

degenerierten Histiocyten exprimierten CD68 (Abb. 2e).

Eine durchgeführte Proteinelektrophorese, Immunfixation und periphere FACS („fluorescence-activated cell sorting“)-Analyse waren unauffällig. Die Serumlipide lagen innerhalb der Norm. In einer Durchuntersuchung fanden sich keine pathologischen Lymphknoten.

Diagnose, Therapie und Verlauf

Die klinisch-pathologische Korrelation führte zur Diagnose einer Mycosis fungoides (MF) im Stadium Ib nach ISCL/EORTC (International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organization of Research and Treatment of Cancer), assoziiert mit multiplen planen Xanthomen. Die Einleitung einer Therapie mit Interferon- α -2b wurde empfohlen.

Diskussion

Dystrophe Xanthome können zusammen mit entzündlichen Erkrankungen, wie beispielsweise Insektenstichen, einem Herpes zoster oder einer Lymphangitis auftreten, aber auch bei verschiedenen malignen, insbesondere hämatologischen Erkrankungen, wie monoklonalen Gammopathien oder systemischen und kutanen Lymphomen [2]. Die MF ist das häufigste kutane T-Zell-Lymphom mit 3 charakteristischen klinischen Stadien: Patch-, Plaque- und Tumorstadium. Eine extrakutane Beteiligung (Lymphknoten, Lunge, Milz, Leber), aber auch eine hämatogene Aussaat atypischer T-Zellen sind möglich.

Eine frühzeitige Diagnosestellung macht daher die Berücksichtigung klinischer, histopathologischer und molekularer Charakteristika erforderlich. Eine Reihe von Fallberichten zu kutanen Xanthomen bei MF wurde publiziert.

Eine Übersicht von auf Englisch veröffentlichten Kasuistiken zeigt **Tab. 1**.

Die Pathogenese der Xanthome bei MF wird kontrovers diskutiert. Angenommen wird, dass ein Austritt von Lipoproteinen in MF-Plaques zur Entwicklung von Xanthomen beiträgt. Besonders in regredienten MF-Läsionen werden intrazelluläre Lipide von zu Grunde gehenden Tumorzellen freigesetzt und nachfolgend von Makrophagen phagozytiert [1]. Die Entwicklung von Xanthomen ist nicht nur nach erfolgreicher Therapie, sondern auch im Zusammenhang mit einem Erkrankungsprogress beschrieben. Daher könnte man annehmen, dass die Degradation von Tumorzellen und die Lipidfreisetzung in regredienten und progredienten MF-Läsionen analog stattfinden. In einzelnen Berichten ist ein Lipideinschluss nicht nur in Makrophagen, sondern auch in neoplastischen T-Zellen beschrieben [2, 3]. Es wurde gezeigt, dass manche der lipidbeladenen Zellen in MF-Plaques T-Zellen entsprechen und daher postuliert, dass diese Zellen direkt in die Lipoproteinprozessierung involviert sind [2]. Ob die intrazellulären Lipide in den neoplastischen T-Zellen phagozytiert wurden, die Zellen durch passive Diffusion erreichten oder de novo synthetisiert wurden, ist noch ungeklärt [2]. Ferner wurde spekuliert, dass maligne Th2-Zellen Makrophagen durch Sekretion von Zytokinen (Interleukin 4, Interferon γ) aktivieren und dadurch die Aufnahme von Lipoproteinen regulieren [4]. Eine erhöhte Expression von membran gebundenen LDL („low density lipoproteins“)-Rezeptoren bei aktivierten T-Zellen wurde nachgewiesen [3]. Diese könnten zur Lipidaufnahme in T-Zellen beitragen. Bei Arteriosklerose beispielsweise spielen Interaktionen zwischen T-Zellen und Makrophagen eine bedeutende Rolle bei der Formation lipidreicher Plaques [2].

Insgesamt sind Studien zur Rolle der T-Zellen und der Makrophagen notwendig, um die Pathophysiologie der Xanthombildung im Rahmen einer MF besser zu verstehen.

Der hier vorgestellte Patient entwickelte die kutanen Xanthome frühzeitig

im Patch-Stadium der MF. Berichte zu Patienten mit xanthomatisierten Läsionen im Rahmen einer frühen MF sind selten, bei den jeweiligen Patienten waren die Serumlipide erhöht [3, 5], nicht jedoch bei unserem Patienten. Die tabellarische Übersicht zeigt, dass die Assoziation von Xanthomen mit Lipidabnormalitäten bei Patienten mit MF inkonsistent ist. Lipidabnormalitäten scheinen bei diesen Patienten eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Zusammenfassend sollten Dermatologen mit der möglichen Assoziation kutaner Xanthome mit zugrundeliegenden lymphoproliferativen Erkrankungen bei normolipämischen Patienten vertraut sein, um eine entsprechende Diagnostik, eine klinisch-pathologische Korrelation und ein klinisches Follow-up einleiten zu können.

Fazit für die Praxis

- Bei disseminierten kutanen Xanthomen bzw. xanthomatisierten Hautveränderungen sollten Abklärungen im Hinblick auf Lipidstoffwechselstörungen und möglicherweise assoziierte myeloproliferative Erkrankungen erfolgen.
- Dystrophe Xanthome sind bei Patienten mit Mycosis fungoides (MF) beschrieben und können die MF-typischen Hautläsionen überlagern.

Korrespondenzadresse



Dr. Julia K. Winkler
Universitäts-Hautklinik
Heidelberg, Ruprecht-Karls
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 440,
69120 Heidelberg,
Deutschland
Julia.Winkler@med.uni-
heidelberg.de

Author Contribution. Alle Autoren hatten vollen Zugang zu den publizierten Daten und tragen die Verantwortung für deren Richtigkeit. Alle Autoren haben bei der Erstellung des Manuskriptes mitgewirkt.

Hautarzt 2019 · 70:438–442
<https://doi.org/10.1007/s00105-019-4410-z>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

J. K. Winkler · J. Hoffmann · A. Enk · F. Toberer

Diffuse plane Xanthome bei Mycosis fungoides

Zusammenfassung

Kutane Xanthome werden bei Patienten mit Störungen im Lipidmetabolismus, chronisch inflammatorischen oder malignen Erkrankungen beobachtet. Insbesondere bei myeloproliferativen Erkrankungen können dystrophe Xanthome auftreten. Wir berichten über einen normolipämischen Patienten mit xanthomatisierten Hautveränderungen im Rahmen einer Mycosis fungoides (MF), dem häufigsten kutanen T-Zell Lymphom. Neben illustrativen klinischen und histopathologischen Bildern wird eine Literaturübersicht bezüglich dystropher Xanthome bei Mycosis fungoides präsentiert.

Schlüsselwörter

Kutanes T-Zell-Lymphom · Xanthomatose · Myeloproliferative Erkrankungen · Lipide · Monoklonale Antikörper

Diffuse plane xanthomas associated with mycosis fungoides

Abstract

Cutaneous xanthomas may develop in patients with lipid abnormalities, chronic inflammatory diseases or cancer. Especially myeloproliferative diseases may be accompanied by dystrophic xanthomas. We report on a normolipemic patient with cutaneous xanthomas who was subsequently diagnosed with mycosis fungoides. In addition to illustrative clinical and histopathological images, we present an overview of reports on dystrophic xanthomas in mycosis fungoides, the most frequent cutaneous T-cell lymphoma.

Keywords

Lymphoma, T-cell, cutaneous · Xanthomatosis · Myeloproliferative disorders · Lipids · Monoclonal antibodies

Tab. 1 Übersicht über auf Englisch publizierte Fallberichte zu Mycosis fungoides und xanthomatösen Hautveränderungen

Autoren (Jahr), [Referenzen]	Alter	Geschlecht	Dauer der Hautveränderungen	Erkrankungsstadium	Behandlung	Therapieansprechen	Lokalisation der MF-Läsionen	Lokalisation der Xanthome	Typ der Xanthome	Entwicklung der Xanthome	Lipidprofil
Schloss et al. (1978), [6]	34	w	8 Jahre	Sézary-Syndrom	Orale Steroide	CR	Augen, Gesicht, Nacken, oberer Rumpf, Oberarme	Periokulär, Gesicht, seitlicher Hals, oberer Rumpf, Oberarme	Plane Xanthome, Xanthelasmen	2 Jahre nach Behandlung	Normolipämie
Rosen et al. (1978), [1]	56	m	2,5 Jahre	MF, Tumorstadium	Chemotherapie	PR	Kopfhaut	In vorherigen Tumorkalisationen	Dystrophe Xanthome	Nach Therapie	Typ-IV-Hyperlipidämie
McCadden et al. (1986), [7]	59	m	10 Jahre	MF, Tumorstadium	Ganzkörperelektro- nenbestrahlung	PR	Gesicht, rechter Arm/Schulter, rechtes Ohr, linker Arm, Rücken	Linker Unterkiefer	Dystrophe Xanthome	In unbedelten Läsionen	Normolipämie
Ross et al. (1992), [2]	80	m	13 Jahre	Stadium-IVA- Erkrankung	Orale PUVA, topisches Mechlorethamin, Elektronenbestrahlung, Stickstofftopisch, Methotrexat, Fluciclonid Creme	PD	Gesäß, obere/untere Extremitäten	Linke Ellenbeuge	N/A	Nach Behandlung	Familiäre Hypercholesterinämie
Darwin et al. (1992), [8]	69	w	9 Monate	Sézary-Syndrom	Interferon- α -2a	N/A	Generalisiert	Gesicht, Augenlider, Rumpf, Extremitäten, palmar	Papulöse Xanthome	Koinzident mit Erythrodermie	Hypercholesterinämie in der Anamnese, normolipämische Fastenwerte
Ito et al. (2000), [4]	62	w	3 Jahre	MF, Tumorstadium	Chemotherapie, Ganzkörperelektro- nenbestrahlung	PR, aber neue Läsionen	Rumpf, Extremitäten	Gesicht, Nacken, besonders um Tumoren an der Stirn	Plane Xanthome	Während Progression von Lyp zu MF, Tumorstadium	Normolipämie
Ahn et al. (2006), [3]	45	m	3 Jahre	Stadium-IA- Erkrankung	PUVA	N/A	Glans penis, prätibial	Rumpf, Extremitäten	Eruptive Xanthome	3 Monate vor der Vorstellung	Typ-V-Hyperlipidämie
Shih et al. (2012), [5]	37	m	10 Jahre	MF, Patch- Stadium	Schmalband UVB	PR	Rechter Oberarm, linke Flanke, rechter Oberschenkel	Rechter Oberarm	Dystrophe Xanthome	Sukzessive entwickelt	Erhöhte Nüchterncholestrin- und-triglyzeridwerte

Tab. 1 (Fortsetzung)

Autoren (Jahr), [Referenzen]	Alter	Geschlecht	Dauer der Hautveränderungen	Erkrankungsstadium	Behandlung	Therapieansprechen	Lokalisation der MF-Läsionen	Lokalisation der Xanthome	Typ der Xanthome	Entwicklung der Xanthome	Lipidprofil
Fujimoto et al. (2013), [9]	61	w	10 Jahre	MF, Tumorstadium	Chemotherapie, Creme-PUVA	N/A	Verteilt am Körper	Auf und um braun-rötlichen Knoten an Nacken/Schulter	Diffuse plane Xanthome	Während PUVA	Normolipämie
Fujimoto et al. (2013), [9]	74	w	1 Jahr	MF, Tumorstadium	Orale PUVA	N/A	Am Körper	Auf und um braun-rötlichen Knoten an Oberschenkeln/Abdomen	Diffuse plane Xanthome	Nach PUVA	Normolipämie
Gregoriou et al. (2013), [10]	68	m	6 Monate	Stadium-IB-Erkrankung	Bexaroten, Schmalband UVB Phototherapie	CR	Rumpf, Extremitäten	Stirn, periorbital	Plane Xanthome, Xanthelasmen	Regression unter Bexaroten	Anamnese bezüglich Hyperlipidämie, Therapie mit Statin

M männlich, w weiblich, CR Komplettremission, PR partielle Remission, PD progrediente Erkrankung, N/A „not applicable“, MF Mycosis fungoides, PUVA Psoralen und UV-A, Lyp lymphomatoide Papulose

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J.K. Winkler, J. Hoffmann, A. Enk und F. Toberer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung.

Literatur

- Rosen T (1978) Dystrophic xanthomatosis in mycosis fungoides. Arch Dermatol 114(1):102–103
- Ross EV, Roman L, Rushin JM, Cobb MW, Friedman KJ (1992) Xanthomatized atypical T cells in a patient with mycosis fungoides and hyperlipidemia. Arch Dermatol 128(11):1499–1502
- Ahn JY, Cho SH, Seo SJ, Hong CK (2006) A case of eruptive xanthoma in mycosis fungoides. Ann Dermatol 18(2):82–85
- Ito T, Tokura Y, Yoshinari Y, Furukawa F, Takigawa M (2000) Normolipemic plane xanthomatosis associated with mycosis fungoides. Br J Dermatol 142(6):1235–1236
- Shih C, Tsai T, Ko W, Hung C (2012) Mycosis fungoides with xanthomatization. Dermatol Sinica 30(1):33–34
- Schloss E, Brown J (1978) Sezary's syndrome and generalized plane xanthoma. Can Med Assoc J 118(4):377–378
- McCadden ME, Glick AD, King LE Jr. (1987) Mycosis fungoides associated with dystrophic xanthomatosis. Arch Dermatol 123(1):91–94
- Darwin BS, Herzberg AJ, Murray JC, Olsen EA (1992) Generalized papular xanthomatosis in mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 26(5 Pt 2):828–832
- Fujimoto N, Mieno H, Hosokawa R, Fujimoto E, Tajima S (2013) Ultraviolet irradiation may generate plane xanthomas on mycosis fungoides. Br J Dermatol 168(1):218–220
- Gregoriou S, Rigopoulos D, Stamou C, Nikolaou V, Kontochristopoulos G (2013) Treatment of mycosis fungoides with bexarotene results in remission of diffuse plane xanthomas. J Cutan Med Surg 17(1):52–54