

Hautarzt 2019 · 70:691–699  
<https://doi.org/10.1007/s00105-019-4460-2>  
 Online publiziert: 14. August 2019  
 © Der/die Autor(en) 2019

C. Lang · J.-T. Maul · L. Krähenbühl · F. Dimitriou · R. Dummer

Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz



# Histiozytäre Neoplasien im Kontext der aktuellen Klassifikation

## Einleitung

Der Term „Histiozyt“ kommt ursprünglich aus dem Griechischen und bedeutet „Gewebezelle“ (histion = Gewebe). Bei den Histiozytosen handelt es sich insgesamt um eine Gruppe seltener Erkrankungen mit lokalisierten oder generalisierten Ansammlungen von einerseits dendritischen Zellen, andererseits von Makrophagen. Beide Zelllinien stammen von pluripotenten Knochenmarkstammzellen ab (myeloischer Arm) und gehören zu den professionellen Antigenpräsentierenden Zellen. Sie präsentieren aufgenommene Proteine via „major histocompatibility complex“ (MHC) II, wobei dendritische Zellen vermehrt virale Proteine aufnehmen können und Makrophagen vermehrt Mikroorganismen phagozytieren und deren Proteine präsentieren. Weitere Unterschiede gibt es in den Kostimulationsfaktoren der beiden Zellen. Die dendritischen Zellen (DC) werden insgesamt in 2 Grup-

pen unterschieden: plasmazytoid und myeloid. Die myeloiden DC können abhängig von ihrer CD141- respektive CD1c-Expression zusätzlich in 2 Untergruppen eingeteilt werden. Langerhans-Zellen sind dendritische Zellen, die in mehrschichtigen Plattenepithelien zu finden sind, also in der Haut, Schleimhaut und bronchialem Epithel, diese exprimieren CD1a und enthalten in der Regel Birbeck-Granula [1]. Makrophagen sind gewebeständige Monozyten. Die Blutmonozyten können ihrerseits in 3 Untergruppen eingeteilt werden, abhängig von ihrer CD14- und CD16-Expression.

In der alten Klassifikation wurden 3 Gruppen unterschieden: Langerhans-Zell-Histiozytosen, Non-Langerhans-Zell-Histiozytosen und maligne Histiozytosen [2].

Im Jahr 2016 erschien eine revidierte Klassifikation von Emile et al., die die histiozytären Erkrankungen neu nach klinischen, histopathologischen, radio-

logischen, phänotypischen, genetischen und/oder molekularen Aspekten einteilt [3]. Mit diesem Review möchten wir die revidierte Klassifikation mit Betonung der dermatologischen und molekularen Aspekte erläutern (Tab. 1).

## „L“ – Langerhans-Gruppe

Die „L“-Gruppe, als Langerhans-Gruppe (LCH) wurde belassen, aber neu nach klinischem Befall gewichtet (Tab. 2). Von den Autoren wurde vorgeschlagen, die Erdheim-Chester-Erkrankung (ECD) sowie das extrakutane, juvenile Xanthogranulom (JXG) in diese Gruppe einzuschließen. Die eindeutige Unterscheidung dieser Gruppen stellt klinisch-histologisch ein Problem dar, da bei fast 20% der ECD-Patienten typische LCH-Läsionen gefunden werden können [4]. Das extrakutane oder disseminierte JXG zeigt einen ähnlichen Phänotyp wie die ECD und kann histopathologisch kaum unterschieden

**Tab. 1** Einteilung der Histiozytosen, adaptiert nach Emile et al. [3]

L-Gruppe	C-Gruppe	R-Gruppe	M-Gruppe	H-Gruppe
LCH ICH – ECD – Extrakutanes JXG	Kutane Non-LCH – XG-Familie: JXG, AXG, SRH, BCH, GEH, PNH – Non-XG-Familie: kutane RDD, NXG, „other NOS“	Familiäre RDD Sporadische RDD – Klassische RDD – Extranodale RDD – RDD assoziiert mit Neoplasien oder Autoimmunerkrankungen – Nicht klassifiziert	Primär maligne Histiozytosen Sekundär maligne Histiozytosen (in der Regel assoziiert mit anderen hämatologischen Neoplasien)	Primäre HLH: monogenetisch-hereditär Sekundäre HLH: nicht-mendelsche Vererbung HLH unklarer Ursache
„Mixed LCH/ECD“	Kutane Non-LCH mit Systembeteiligung – XD – MRH			

**L-Gruppe** Langerhans-Gruppe, **C-Gruppe** kutane und mukokutane Histiozytosen, **R-Gruppe** Rosai-Dorfman-Erkrankung und sonstige nichtkutane, Nicht-Langerhans-Zell-Histiozytosen, **M-Gruppe** maligne Histiozytosen, **H-Gruppe** hämophagozytische Lymphohistiozytose und Makrophagenaktivierungssyndrom, **LCH** „Langerhans cell histiocytosis“, **ICH** „indetermined cell histiocytosis“, **JXG** „juvenile xanthogranuloma“, **ECD** „Erdheim Chester disease“, **XG** „xanthogranuloma“, **AXG** „adulte xanthogranuloma“, **SRH** „solitary reticulohistiocytoma“, **BCH** „benign cephalic histiocytosis“, **GEH** „generalized eruptive histiocytosis“, **PNH** „progressive nodular histiocytosis“, **RDD** „Rosai-Dorfman disease“, **NXG** „necrobiotic xanthogranuloma“, **NOS** „not otherwise specified“, **XD** „xanthoma disseminatum“, **MRH** „multicentric reticulohistiocytosis“, **HLH** „hemophagocytic lymphohistiocytosis“

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 L-Gruppe	
LCH	LCH SS LCH Lung+ LCH MS-RO+ LCH MS-RO- LCH assoziiert mit myeloproliferativer/-dysplastischer Erkrankung
ICH	ECD klassischer Typ ECD ohne Knochenbeteiligung Assoziiert mit myeloproliferativer/-dysplastischer Erkrankung Extrakutanes oder disseminiertes JXG
Mixed LCH/ECD	-

*LCH* „Langerhans cell histiocytosis“, *ICH* „in-determinate cell histiocytosis“, *MS* „multiple system“, *RO* „risk organ“, *SS* „single system“, *ECD* „Erdheim-Chester disease“, *JXG* „juvenile xanthogranuloma“

werden. Nicht alle ECD-Patienten zeigen z. B. einen symmetrischen Knochenbefall. Daher und auch im Hinblick auf die Progression und Prognose braucht es zwingend einen Mutationsstatus. Typische Mutationen sind Gain-of-function-Mutationen im MAPK-Kinase-Signalübertragungsweg – der unter anderem Zelldifferenzierung, Zellwachstum und den kontrollierten Zelltod reguliert – *BRAF*-, *NRAS*-, *KRAS*- oder *MAP2K1*-Gen [5–7]. Zur Unterscheidung ist somit eine Mutationsanalyse hilfreich, die beim Nachweis einer entsprechenden Mutation (z. B. *BRAF* V600E) auch spezifische therapeutische Möglichkeiten mit Kinaseinhibitoren wie Vemurafenib, Dabrafenib oder Encorafenib eröffnet.

### » Es muss immer eine Hautbiopsie zur histopathologischen Aufarbeitung erfolgen

Die Inzidenz der LCH liegt bei 5–9:10 [6] bei Kindern <15 Jahren und 1:10 [6] bei Kindern und Erwachsenen >15 Jahren [8, 9]. Die effektive Diagnose stützt sich auf klinische und radiologische Befunde. Es muss immer eine Hautbiopsie zur histopathologischen Aufarbeitung erfolgen. In der Histologie findet sich eine Vermehrung der Langerhans-Zellen mit dem typischen, nierenförmigen Zellkern, immunhistochemisch zeigen diese eine Positivität für CD1a und CD207 (Lange-

Tab. 3 C-Gruppe			
Kutane Non-LCH		Kutane Non-LCH mit Systembeteiligung	
XG-Familie	JXG, AXG, SRH, BCH, GEH, PNH	XG-Familie	XD
Non-XG-Familie	Kutane RDD, NXG, kutane Histiozytose NOS	Non-XG-Familie	MRH

*XG* „xanthogranuloma“, *AXG* „adult xanthogranuloma“, *SRH* „solitary reticulohistiocytoma“, *BCH* „benign cephalic histiocytosis“, *GEH* „generalized eruptive histiocytosis“, *PNH* „progressive nodular histiocytosis“, *RDD* „Rosai-Dorfman disease“, *NXG* „necrobiotic xanthogranuloma“, *NOS* „not otherwise specified“, *XD* „xanthoma disseminatum“, *MRH* „multicentric reticulohistiocytosis“

rin) [10]. Die elektronenmikroskopische Beurteilung der Birbeck-Granula hat aufgrund ihrer unzuverlässigen Ergebnisse und deutlich verbesserter Darstellung durch Immunhistochemie an Gewichtung verloren.

### „C“ – kutane und mukokutane Histiozytosegruppe

Die „C“-Gruppe umfasst Histiozytosen mit vorwiegend kutanem und mukokutanem Befall, bei einigen Entitäten kann auch eine Systembeteiligung verschiedener Organe vorliegen ([11, 12]; [Tab. 3](#)).

#### Xanthogranulom-Familie

Die zusammengefassten Erkrankungen in dieser Gruppe können hauptsächlich nach klinischer Ausprägung (solitär, multipel, disseminiert), Körperlokalisation und Alter des Patienten definiert werden [13]. Das JXG ist der häufigste Vertreter dieser Gruppe. Dieses tritt meistens in den ersten Lebensjahren auf mit einem, multiplen oder selten zahlreichen gelbroten Knoten von 0,5–1 cm Durchmesser, die innerhalb von Monaten bis Jahren eine spontane Rückbildung zeigen und mit atropher Narbe abheilen. Das adulte Xanthogranulom (AXG) ist typischerweise solitär und zeigt einen chronischen Verlauf. Das solitäre retikuläre Histiozytom (SRH) kann histologisch von den ersten beiden unterschieden werden, es zeigt typischerweise onkozytische Makrophagen und Milchglas-Riesenzellen, wohingegen bei JXG und Xanthogranulom (XG) eher Schaumzellen, Fremdkörperriesenzellen und Touton-Riesenzellen zu finden sind. Die benigne zephalische Histiozytose (BCH) ist ebenfalls eine selbstlimitierende Erkrankung, die in den ersten 3 Lebensjahren auftreten kann und hauptsächlich

die Gesichts- und Halsregion betrifft. Die generalisierte eruptive Histiozytose (GEH) zeigt klinisch zahlreiche fleischfarbene bis rote Makulae und Papeln, die hauptsächlich bei Erwachsenen auftreten. Einige Autoren beschreiben die GEH als Initialstadium von einer Reihe von Makrophagenerkrankungen wie JXG, Xanthoma disseminatum (XD) und progressive noduläre Histiozytose (PNH) [14]. PNH ist sehr selten und betrifft hauptsächlich ältere Patienten. Sie zeigt typischerweise 100 Läsionen, die in 2 verschiedene Typen unterschieden werden können: superfizielle, xanthomatöse Papeln und Knoten und tiefe, fibröse Knoten. Selten kann eine spontane Abheilung nach mehreren Jahren auftreten. XD betrifft hauptsächlich junge Männer mit ausgeprägter mukosaler und auch viszeraler Beteiligung.

#### Non-Xanthogranulom-Familie

Hierzu gehört die kutane Rosai-Dorfman-Erkrankung (RDD), die selten disseminiert oder in zusätzlicher Systembeteiligung enden kann. Das nekrobiotische Xanthogranulom (NXG) ist eine seltene Erkrankung, die in der Regel mit einer Paraproteinämie assoziiert ist. Klinisch zeigen sich oft große, gelbe, indurierte Plaques, die von Atrophie, Teleangiektasien und teilweise Ulzerationen begleitet werden können. Die Systembeteiligung umfasst begleitende Kardiomyopathien und hämatologische Malignome (multiples Myelom, Plasmozytom, chronisch lymphatische Leukämie [CLL], Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome) [15]. Die multizentrische Retikulohistiocytose (MRH) betrifft hauptsächlich Frauen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr und ist durch eine weitreichende kutane Beteiligung mit Papeln, Knoten bis teilweise auch

Tumoren sowie destruktiver Arthritis charakterisiert. Kleine periunguale Papeln bilden das pathognomonische Korallenkettenzeichen. Es besteht eine Assoziation zu Malignomen wie auch Autoimmunerkrankungen. Die Arthritis ist in der Regel aber seronegativ.

### „R“ – Rosai-Dorfman-Krankheit und sonstige nichtkutane, Nicht-Langerhans-Zell-Histiozytose-Gruppe

In dieser Gruppe werden die verschiedenen Typen der Rosai-Dorfman-Krankheit (RDD) mit Ausnahme der kutanen RDD zusammengefasst (Tab. 4). Die frühere Bezeichnung Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie beschreibt die Klinik. Die Ätiopathogenese ist unklar. Die klassische RDD ist häufiger bei männlichen Kindern und jungen Erwachsenen afrikanischer Abstammung [16, 17]. Klinisch zeigt sich eine massive, aber schmerzlose, zervikale Lymphadenopathie mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Mediastinale, inguinale und retroperitoneale Lymphknoten können ebenfalls involviert sein. Extranodale RDD zeigen sich in ca. 43% mit hauptsächlich Befall von Haut, Nasennebenhöhlen, Knochen, Weichteilgewebe und retroorbitalem Gewebe. Als unspezifische Laborphänomene können erhöhte Erythrozytensenkungsreaktion, Leukozytose, hohes Ferritin, Hypergammaglobulinämie und autoimmunhämolytische Anämie gefunden werden [18]. Zusätzlich zeigen sich bei der RDD häufig IgG4-positive Plasmazellen, wodurch die Differenzialdiagnose des IgG4-Syndroms schwierig wird. Die sporadische RDD ist häufig selbstlimitierend mit gutem Verlauf, wobei 5–11% der Patienten daran versterben können.

### „M“ – maligne Histiozytosegruppe

In Gruppe der malignen Histiozytosen wird zwischen primären malignen Histiozytosen unterschieden, zu denen hauptsächlich das histiozytische, Langerhans-Zell- oder Indeterminiert-DC-Sarkom gehören. Diese zeigen eine anaplastische Histologie [15], wobei die Immunhistochemie in der Beurteilung

Hautarzt 2019 · 70:691–699 <https://doi.org/10.1007/s00105-019-4460-2>  
© Der/die Autor(en) 2019

C. Lang · J.-T. Maul · L. Krähenbühl · F. Dimitriou · R. Dummer

## Histiozytäre Neoplasien im Kontext der aktuellen Klassifikation

### Zusammenfassung

Die Histiozytosen umfassen eine relativ polymorphe Gruppe seltener Erkrankungen, bei denen das vorherrschende Entzündungsinfiltrat einerseits durch dendritische Zellen oder aber durch Makrophagen charakterisiert ist. In der alten Klassifikation wurden 3 Gruppen unterschieden: Langerhans-Zell-Histiozytosen, Non-Langerhans-Zell-Histiozytosen und maligne Histiozytosen. Im Jahr 2016 erschien eine revidierte Klassifikation von Emile et al., die die histiozytären Erkrankungen neu nach klinischen, histopathologischen,

radiologischen, phänotypischen, genetischen und/oder molekularen Aspekten einteilt. Mit diesem Review möchten wir die revidierte Klassifikation mit Betonung der dermatologischen und molekularen Aspekte erläutern.

### Schlüsselwörter

Histiozytosen · Langerhans-Zell-Histiozytosen · Erdheim-Chester-Erkrankung · Xanthogranulom · Therapie

## Histiocytosis in the dermatological context of the new classification

### Abstract

Histiocytoses comprises a heterogeneous group of inflammatory diseases for which dendritic cells and macrophages are the main cellular components. The inflammatory infiltrate can affect the skin and other organs, and clinical outcome varies from mild to lethal depending on the involved cell subset and organ infiltration as well as comorbidities. Until recently, the group of histiocytosis was divided into Langerhans cell histiocytosis, non-Langerhans cell histiocytosis and malignant histiocytosis. With the new

classification from JF Emile et al., the subgroups were determined regarding clinical, histopathological, radiological, phenotype, genetic, and molecular features. In this review, we explain the revised classification with emphasis on dermatological and molecular aspects.

### Keywords

Histiocytosis · Langerhans cell histiocytosis · Erdheim Chester disease · Xanthogranuloma · Therapy outcome

einen Schwerpunkt bedeutet (Negativität für epithelial membrane antigen [EMA], Keratine, Melan-A, HMB-45, B- und T-Zell-Marker). Als diagnostisches Problem besteht die Abwesenheit von eindeutigen Malignitätsmarkern. Prominente Mitoseaktivität mit atypischen Mitosen und Zellatypien müssen vorhanden sein, eine progressive Klinik ist aber ebenfalls Voraussetzung.

Die sekundär malignen Histiozytosen sind mit anderen hämatologischen Malignomen assoziiert. Diese können gleichzeitig, aber auch nach den histiozytischen Läsionen auftreten. Zu den entsprechenden Malignomen gehören das follikuläre Lymphom, die lymphozytische Leukämie/Lymphom, die Haarzelleukämie, die akute lymphatische Leukämie oder andere hämatologische Neoplasien.

### „H“-Gruppe („hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome“)

Die hämaphagozytische Lymphohistiocytose (HLH) ist ein sehr seltenes, aber häufig fatal verlaufendes Syndrom, das eine massive Immunaktivität beinhaltet. Klinisch geht es mit hohem Fieber und Hepatosplenomegalie einher, laborchemisch zeigen sich Zytopenien und Hyperferritinämie [19]. Bei allen Subtypen der HLH handelt es sich um eine Immundysregulation, die zu Hyperzytokinämien und aktivierten Makrophagen in Organen und Geweben führt.

**Tab. 4** Rosai-Dorfman-Krankheit (RDD)

Familiäre RDD	Klassische (nodale) RDD	Extranodale RDD	RDD assoziiert mit Neoplasien	RDD assoziiert mit Autoimmunerkrankung	Andere Nicht-C-, Nicht-L-, Nicht-M- und Nicht-H-Histiozytosen
Faisalabad-Syndrom (OMIM #602782) FAS-Defizienz/ ALPS-related RDD (OMIM #601859) Familiäre RDD NOS	Ohne IgE4-Syndrom IgG4-assoziiert	Knochen-RDD ZNS-RDD ohne IgG4-Syndrom ZNS-RDD IgG4-assoziiert Einzelorgan-RDD (ohne Lymphknoten-, Haut- und ZNS-Befall) ohne IgG4-Syndrom RDD (ohne Lymphknoten-, Haut- und ZNS-Befall) IgG4-assoziiert Disseminierte RDD	RDD postleukämisch RDD post-Lymphom RDD assoziiert mit MH RDD assoziiert mit LCH oder ECD	SLE IJA AIHA HIV	–

RDD „Rosai-Dorfman disease“, MH „malignant histiocytosis“, LCH „Langerhans cell histiocytosis“, ECD „Erdheim-Chester disease“, SLE „systemic lupus erythematoses“, AIHA „autoimmune hemolytic anemia“, IJA „idiopathic juvenile arthritis“, HIV „human immunodeficiency virus“, OMIM Online Mendelian Inheritance in Man, ZNS Zentralnervensystem



**Abb. 1** ▲ Zustand bei Erstvorstellung: bräunliche bis erythrosquamöse derbe Plaque

## Kasuistiken

### Kasuistik 1

Im ersten Fall berichten wir über einen 74-jährigen Patienten, der bei histologischem Verdacht auf Langerhans-Zell-Histiozytose vom niedergelassenen Kollegen zugewiesen wurde. Er berichtete über eine seit 2 Jahren bestehende dunkle, nicht juckende Hautveränderung am linken Innenknöchel.

Bei Erstvorstellung zeigte sich ein Patient in gutem Allgemein- und Ernährungszustand, am distalen medialen linken Unterschenkel über dem Malleolus medialis fand sich eine erythrosquamöse, bräunliche, derb infiltrierte Plaque (Abb. 1). Die übrige körperliche Untersuchung mit Vollintegumentkontrolle

war unauffällig. Palpatorisch fanden sich keine Lymphadenopathien. Durch den Zuweiser erfolgten Serologien für HIV („human immunodeficiency virus“), Lues, Hepatitis B und C, die allesamt unauffällig ausfielen. Auch die weiteren Laboruntersuchungen mit Differenzialblutbild und Chemie zeigten sich im Normalbereich.

In der durchgeführten Hautbiopsie ergab sich histologisch der Nachweis einer akanthotischen Epidermis mit Ansammlungen histiozytär anmutender Zellen mit jeweils mäßig Chromatindichten Kernen und blass-eosinophilem Zytoplasma betont in der basalen Hälfte der Epidermis. Im oberen und mittleren Korium zeigte sich zudem ein bandförmiges Infiltrat kleiner Lymphozyten und histiozytär erscheinender Zellen. Die Langerhans-Zell-Marker Langerin (CD207), CD1a und S100 waren positiv (Abb. 2).

Zum Ausschluss einer Systembeteiligung erfolgte eine Positronenemissionstomographie/Computertomographie (FDG [Fluorodesoxyglukose]-PET/CT). Hierbei fanden sich keine morphologischen oder metabolischen Hinweise auf eine Metastasierung, auch im Bereich der Hautläsion zeigte sich keine FDG-Aufnahme.

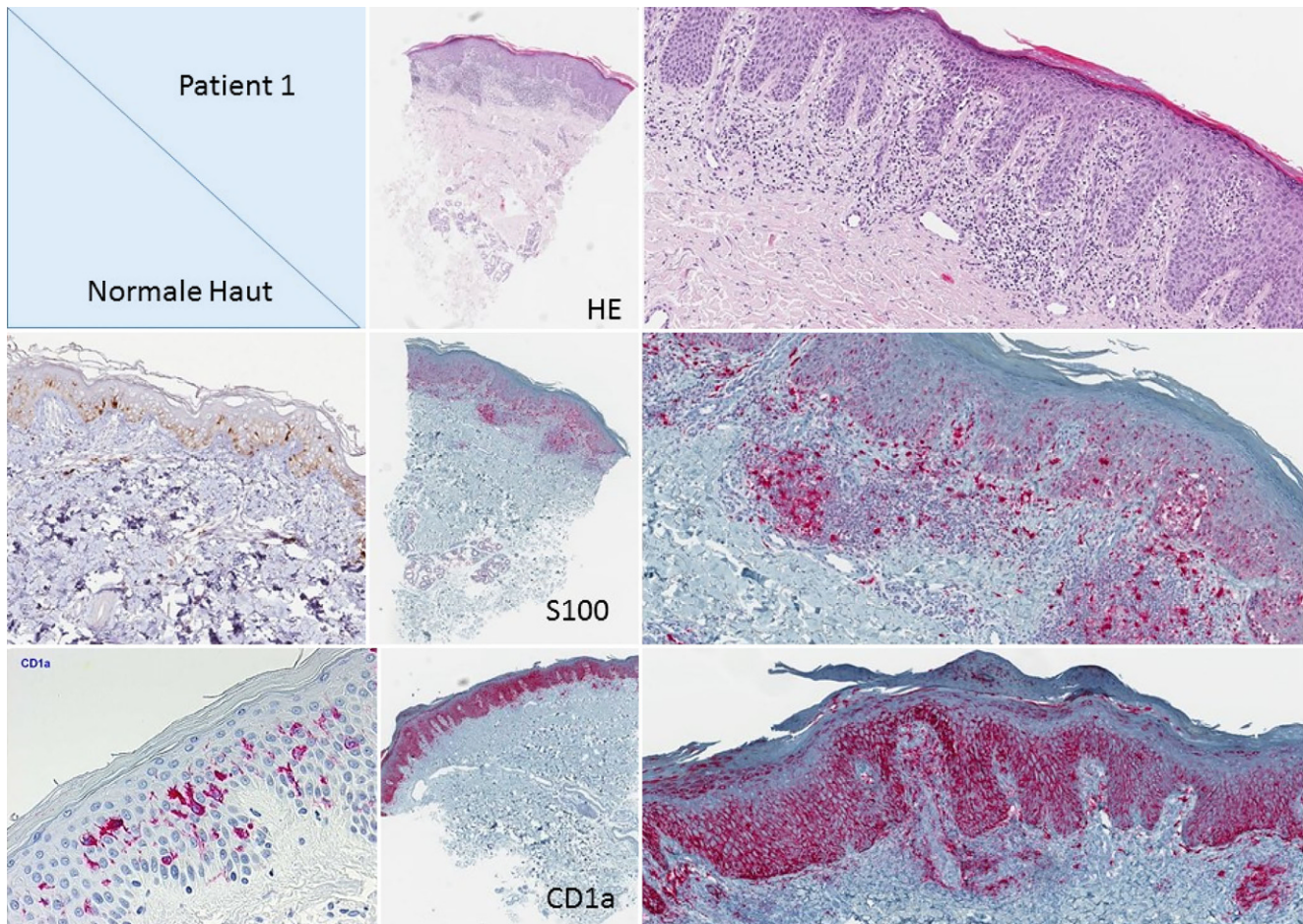
Beiklinisch und histologisch gesicherter LCH-SS („single system“) nach neuer Klassifikation erfolgte eine Radiotherapie mit Röntgenweichstrahlen (2 Felder 20 kV, 15 cm-Tubus, Gesamtdosis 24 Gy in 9 Sitzungen). Diese wurde vom Pati-

enten problemlos toleriert. Es zeigte sich ein vollständiges Ansprechen (Abb. 3).

Die Prognose einer LCH-SS ist exzellent. Die weitere Nachsorge unseres Patienten mit regelmäßigen klinischen Kontrollen erfolgte durch den Zuweiser, wobei es in den letzten 2 Jahren nicht zu einem Rezidiv kam.

### Kasuistik 2

Im zweiten Fall berichten wir über einen 51-jährigen Patienten mit multiplen, disseminierten, flachen, zum Teil polygonal geformten, erythematösen bis blau-lividen Papeln und disseminierten Xanthomen am gesamten Integument sowie beidseitigen Xanthelasmen (Abb. 4). Anamnestisch berichtete er von intermittierend auftretendem Juckreiz und Fieberschüben bis maximal 38,5 °C mit anschließend schubweisem Auftreten multipler Papeln. Laborchemisch zeigten sich eine grenzwertige Hyperlipidämie, Lymphozytopenie bei normalen Gesamtleukozyten und eine leichte Aniso- und Poikilozytose der Erythrozyten. Zur weiteren Abklärung wurde eine Probebiopsie der Hautläsionen durchgeführt. Histologisch fand sich eine knotige Ansammlung von histiozytären mehrkernigen Riesenzellen vom Touton-Typ mit deutlicher Xanthomatisierung und immunhistochemischer Positivität für CD1a, S100, CD68 und MAC (Abb. 5). Der immunhistochemische Langerhans-Zell-Marker Langerin/CD207 war negativ, sodass die Diagnose einer indeterminierten Zell-



**Abb. 2** ▲ Histologie, Hämatoxylin-Eosin(HE)-Färbung und Immunhistochemie für S100 und CD1a (jeweils Vergleich mit normaler Haut)

Histiozytose (ICH) gestellt wurde. Eine molekulare Analyse (Oncomine®, Thermo Fisher Scientific, Waltham MA, USA) zeigte den Nachweis einer Mutation im Gen *MET* (p.Thr1010Ile). Eine systemische Beteiligung konnte vorerst sowohl konventionell radiologisch (Röntgen des Thorax und Sonographie des Abdomens) als auch laborchemisch (Proteinelektrophorese, Bence-Jones-Proteinurie) ausgeschlossen werden. Eine ophthalmologische Untersuchung zeigte keine Augenbeteiligung. In der Knochenmarkpunktion fand sich eine klonale B-Zell-Population (5–10% der Zellularität) in der Immunphänotypisierung.

Therapeutisch wurden eine intensive Lokalthherapie mit Klasse-IV-Steroiden (Clobetasol-Salbe) sowie auch eine Lichttherapie bzw. Bade-PUVA (Psoralen plus UV-A)-Therapie eingeleitet, die zu einer Besserung der Symptomatik führ-

te. Unter Langzeittherapie mit lokalen Steroiden (Klasse III) und Lichttherapie (Bade-PUVA) konnte eine Stabilität der Krankheit über mehrere Jahren erreicht werden.

Dieser Fall beschreibt ein Beispiel einer indeterminierten Zellhistiozytose mit kutanen Manifestationen ohne Organbeteiligung. Trotz der histologischen Positivität eines Großteils der Zellen für S100 und CD1a war die Langerin-Färbung negativ. Eine klassische Langerhans-Zell-Histiozytose konnte dadurch ausgeschlossen werden. Der Patient litt seither an 2 Rezidiven in einem Abstand von 5 Jahren, die konservativ (mit lokalen Steroiden und Lichttherapie) kontrolliert werden konnten.

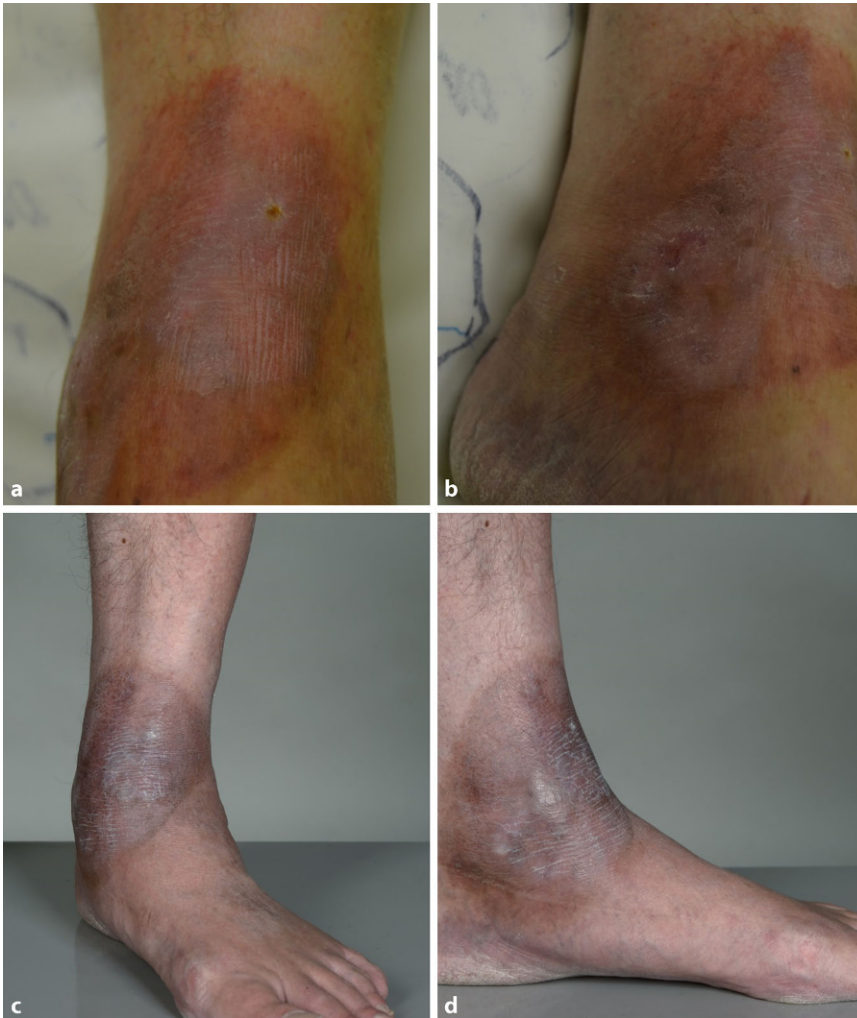
### Schlussfolgerung

Ziel dieses Reviews ist es, einen Überblick über die Komplexität der Histio-

zytosen anhand der neuen revidierten Klassifikation und anhand von Kasuistiken zu schaffen. Die revidierte Klassifikation der Histiozytosen der Arbeitsgruppe von Emile stellt einen neuen Ansatz einer übersichtlicheren Einteilung dar. Die vormals >100 Subtypen dieser seltenen Entität wurden in 5 klinisch, pathologisch, radiologisch, genetisch, phänotypisch und/oder molekular basierte Einteilungen gegliedert, was die Einteilung trotz der Komplexität dieser Erkrankungen erleichtern soll [3].

» Die revidierte Klassifikation der Histiozytosen ermöglicht eine übersichtlichere Einteilung

Klinisch interessant und herausfordernd ist das breite Spektrum an Krankheitsbildern innerhalb der Histiozytosen. Charakteristisch sind für die LCH einzel-



**Abb. 3** ▲ Direkt nach Abschluss der Radiotherapie mit 24 Gy (a, b) und 4 Wochen nach Abschluss der Radiotherapie (c, d)

ne oder zahlreiche rotbraune oder gelbbraunliche, teils ulzerierte oder schuppige Papeln, Knoten und Plaques in Kombination mit Petechien an den Prädisloktionsstellen Kapillitium, Ohren, seborrhoischen Arealen und Intertrigines [20]. Die LCH präsentieren sich klinisch mit einem Ekzembild (s. Kasuistik 1). Einige Patienten weisen eine reine kutane Manifestation auf. Hierbei ist das oft selbstlimitierende JXG mit guter Prognose hervorzuheben. Die RDD, auch früher als Sinushistiozytose mit massiver Lymphadenopathie bezeichnet, weist typische histologische Merkmale wie dilatierte Sinus mit vorwiegend histiozytären Zellen und große Zellen mit schaumigem Zytoplasma mit vielen internalisierten Lymphozyten, sog. Emperipolies, auf. Die Immunhistochemie ist posi-

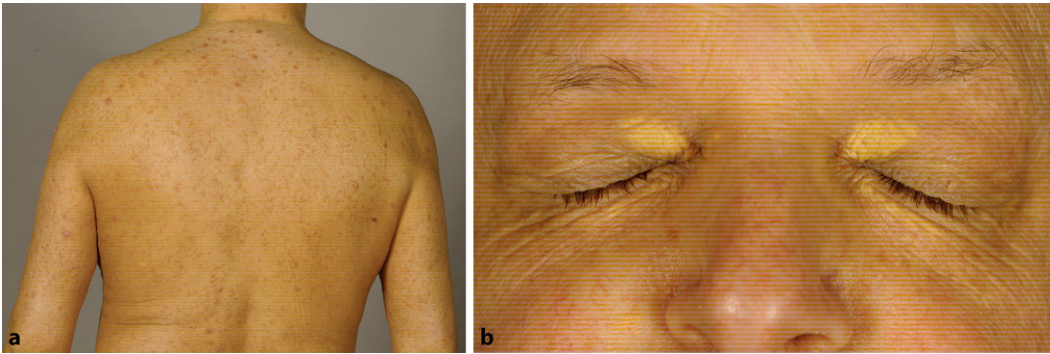
tiv für S100 und meist auch CD68, jedoch negativ für CD1a. Die RDD ist oft assoziiert mit IgG4-Plasmazellinfiltration, weshalb eine Differenzierung zum IgG4-Syndrom schwierig ist [3].

Die Fortschritte im Verständnis der Pathogenese basieren auf dem Nachweis der BRAF V600E-Mutation in den LCH, die neue, gezielte, therapeutische Optionen bei einer Systembeteiligung ermöglichen kann. Diese Punktmutation findet sich in etwa 60 % der LCH und führt zu konstitutiver Aktivierung des Downstream-MAPK-Pathway und extrazellulärer signalbezogener Kinase (ERK) [21]. Eine Kombinationstherapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren scheint hier ein vielversprechender, neuer Therapieansatz zu sein [22]. Es gibt mehrere Berichte über die erfolgreiche

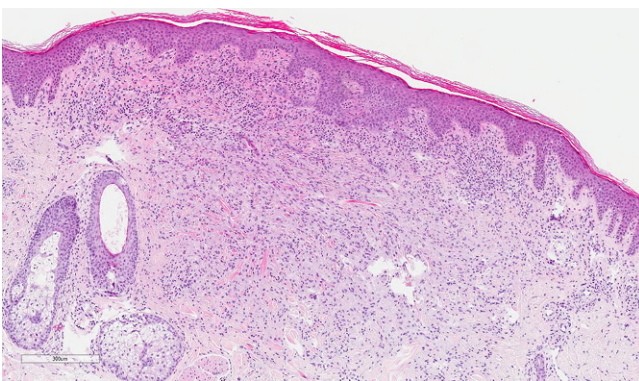
Behandlung von BRAF V600-mutantem LCH mit BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib und Dabrafenib) als Monotherapie. In einer Phase-2-Studie mit Patienten mit BRAF V600-mutantem LCH und Erdheim-Chester-Krankheit wurde eine Ansprechrate von 61,5% mit Vemurafenib berichtet [23]. Beim BRAF V600-mutierten Melanom führt die doppelte Blockade des MAPK-Weges mit einem BRAF- plus MEK-Inhibitor zu einer höheren Wirksamkeit und weniger Toxizität im Vergleich zur Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor [24]. Das Potenzial der kombinierten BRAF-MEK-Inhibition ist bei BRAF-mutanten Histiozytosen noch nicht vollständig erforscht. Die Ergebnisse einer klinischen Phase-2-Studie, die vom Cancer Therapy Evaluation Programm gefördert wird und neue Patienten mit Erdheim-Chester-Erkrankung (ECD) mit BRAF V600E-Mutationen sowie mit Dabrafenib und Trametinib behandelt, werden aktuell ausgewertet ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) #NCT02281760) [25].

» Eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit ist unabdingbar für das optimale Patientenmanagement

Bei kutan limitierten Formen der Histiozytosen kommen zuwartendes Verhalten insbesondere beim JXG sowie topische Glukokortikosteroide der Klasse III–IV, Lichttherapie und/oder Radiotherapie als Therapieoption in Betracht. Hingegen erfordern die kutan disseminierten Formen der Histiozytosen bereits eine Systemtherapie mit z. B. zusätzlich Methotrexat (MTX), systemischen Glukokortikoiden oder Chemotherapien. Im Falle einer Systemmanifestation erfolgt eine Behandlung in Kooperation mit (pädiatrischen) Hämatonkologen mit verschiedensten zytostatischen Chemotherapeutika, Immunsuppressiva (z. B. systemischen Steroiden, MTX), Immunmodulatoren (Interferon), Stammzelltransplantation als kurativer Ansatz, CD20-Antikörper, TNF(Tumor-Nekrose-Faktor)- $\alpha$ -Inhibitoren, zielgerichteten Therapien, die jedoch bei fortgeschrittenen, aggres-



**Abb. 4** ▲ **a** Klinisches Bild mit multiplen, disseminierten, flachen, zum Teil polygonal geformten, erythematösen bis blau-lividen Papeln und disseminierten Xanthomen am gesamten Integument. **b** Xanthelasma Augenoberlider medial beidseits. Bei dem Patienten liegt ein Mischbild von Xanthelasma und disseminierten Xanthomen vor



**Abb. 5** ▲ Probebiopsie pektoral rechts (Hämatoxylin-Eosin [HE]). Histologisch zeigt sich eine orthokeratotisch verhornende Epidermis mit leichter Akanthose. Im oberen und mittleren Korium findet sich eine Vermehrung von epitheloidförmigen Zellen mit viel Zytoplasma. Zusätzlich finden sich xanthomatisierte Zellen und mehrkernige Riesenzellen

siven Formen nur ein schlechtes Ansprechen aufweisen [26]. Bei noch nicht vollständig geklärter Pathogenese der Erkrankung und eingeschränkten Therapieoptionen bedarf es weiterer Forschung mit der Hoffnung der Detektion weiterer Mutationen für moderne Tumorthapien.

Das weite Spektrum der klinischen Befunde der Histiozytosen stellt eine Herausforderung dar. Jedoch sollten bei therapieresistenten solitären oder multiplen rot-, gelbbraunen oder orangefarbenen, teils ulzerierten oder schuppigen Papeln, Knoten und Plaques und typischen Prädispositionsstellen Dermatologen an diese seltene Entität denken. Eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit ist bei dieser seltenen Entität aufgrund ihrer Komplexität unabdingbar für das optimale Patientenmanagement.

### Fazit für die Praxis

- Histiozytosen werden neu in 5 Gruppen unterteilt: L-Gruppe („Langerhanszell“), C-Gruppe („kutane und mukokutane“), R-Gruppe („Rosai Dorfmann disease“), M-Gruppe („maligne“) und H-Gruppe („Hämophagozytische Lymphohistiolytose und Makrophagenaktivierungssyndrom“).
- Die Gruppeneinteilung berücksichtigt klinische, histopathologische, radiologische, phänotypische, genetische und molekulare Charakteristiken.
- Die Diagnose sollte jeweils mittels Histologie, Immunhistochemie und allenfalls molekularer Diagnostik bestätigt werden.
- Für den besten therapeutischen Outcome ist eine interdisziplinäre

**Zusammenarbeit Voraussetzung, insbesondere bei systemischer Beteiligung und Komorbiditäten.**

### Korrespondenzadresse

**Dr. C. Lang**  
Dermatologische Klinik, Universitätsspital  
Zürich  
Gloriastrasse, 8091 Zürich, Schweiz  
Claudia.Lang@usz.ch

**Danksagung.** Die Autoren danken Egle Ramelyte und Phil Cheng für das Bereitstellen der klinischen Fälle sowie den Patienten, die ihre Einverständniserklärung abgegeben haben.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Lang, J.-T. Maul, L. Krähenbühl, F. Dimitriou und R. Dummer 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 vor.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.



Literatur

1. Langerhans P (1868) Über die Nerven der menschlichen Haut. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med 44:325–337
2. Writing Group of the Histiocyte Society (1987) Histiocytosis syndromes in children. Lancet 1(8526):208–209
3. Emile J-F, Oussama A, Fraïtag S et al (2016) Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood 127(22):2672–2681
4. Hervier B, Haroche J, Arnaud L et al (2014) French Histiocytoses Study Group. Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the BRAFV600E mutation. Blood 124(7):1119–1126
5. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA et al (2010) Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. Blood 116(11):1919–1923
6. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L et al (2012) High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. Blood 120(13):2700–2703
7. Emile JF, Diamond EL, Hélias-Rodzewicz Z et al (2014) Recurrent RAS and PIK3CA mutations in Erdheim-Chester disease. Blood 124(19):3016–3019
8. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J (2008) Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. Pediatr Blood Cancer 51(1):71–75
9. Stålemark H, Laurencik E, Karis J, Gavhed D, Fadeel B, Henter JI (2008) Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. Pediatr Blood Cancer 51(1):76–81
10. Emile JF, Wechsler J, Brousse N et al (1995) Langerhans' cell histiocytosis. Definitive diagnosis with the use of monoclonal antibody O10 on routinely paraffin-embedded samples. Am J Surg Pathol 19(6):636–641
11. Zelger BWH, Cerio R (2001) Xanthogranuloma is the archetype of non-Langerhans cell histiocytoses. Br J Dermatol 145(2):369–371
12. Zelger B, Burgdorf WH (2001) The cutaneous "histiocytoses". Adv Dermatol 17:77–114
13. Dehner LP (2003) Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. Am J Surg Pathol 27(5):579–593
14. Verma SB (2012) Generalized eruptive histiocytomas and juvenile eruptive xanthogranulomas in a 10-year-old boy: a potpourri of exotic terms indicating the need for unification. Int J Dermatol 51(4):445–447
15. Pileri SA, Grogan TM, Harris NL et al (2002) Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. Histopathology 41(1):1–29
16. Rosai J, Dorfman RF (1969) Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. Arch Pathol 87(1):63–70
17. Destombes P, Destombes M, Martin L (1972) Pseudotumoral lymph node lipidic histiocytosis. Further case in a young Martinique woman [in French]. Bull Soc Pathol Exot 65(3):481–488
18. Vaiselbuh SR, Bryceson YT, Allen CE, Whitlock JA, Abba O (2014) Updates on histiocytic disorders. Pediatr Blood Cancer 61(7):1329–1335
19. Janka GE (2012) Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Annu Rev Med 63:233–246
20. Poompue S et al (2019) Diverse cutaneous manifestation of Langerhans cell histiocytosis: a 10-year retrospective cohort study. Eur J Pediatr 178(5):771–776
21. Maurer G et al (2011) Raf kinases in cancer: roles and therapeutic opportunities. Oncogene 30:3477–3488
22. Tran G, Huynh TN, Paller AS (2018) Langerhans cell histiocytosis: a neoplastic disorder driven by Ras-ERK pathway mutations. J Am Acad Dermatol 78(3):579–590
23. Diamond EL et al (2018) Vemurafenib for BRAF V600-mutant Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis. JAMA Oncol 4(3):384–388
24. Robert C et al (2015) Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 372(1):30–39
25. Al Bayati A et al (2018) Dabrafenib and trametinib treatment for Erdheim-Chester disease with brain stem involvement. Mayo Clin Proc. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiq.2018.05.001>
26. Luder C, Nordmann T, Ramelyte E, Mühleisen B, Kerl K, Guenova E, Dummer R (2018) Histiocytosis – cutaneous manifestations of hematopoietic neoplasm and non-neoplastic histiocytic proliferations. J Eur Acad Dermatol Venereol 32:926–934

**Extrem resistente Keime verbreiten sich über Kliniken**

**Die entscheidenden Multiplikatoren bei der Verbreitung extrem resistenter Bakterien sind laut einer Studie die Krankenhäuser.**

Krankenhäuser und die Verlegung von Patienten leisten den entscheidenden Beitrag zur Verbreitung von Erregern mit extrem hoher Antibiotikaresistenz. Zu diesem Ergebnis kam eine internationale Forschergruppe unter der Leitung des Universitätsklinikums Freiburg in einer Studie. Nur eine geringe Rolle spielen demnach Übertragungen in der Allgemeinbevölkerung, aus der Umwelt, der Landwirtschaft und über Lebensmittel. Die Anzahl an Todesfällen, die sich auf eine Infektion mit extrem resistenten Erregern zurückführen lassen, hat sich zwischen 2007 und 2015 in Europa mehr als versechsfacht.

**Nahe Häuser – ähnliche Erreger**

Die Verbreitungswege extrem resistenter Bakterien ließen sich anhand detaillierter genetischer Analysen nachvollziehen. In 455 Krankenhäusern in 36 europäischen Ländern wurden 6 Monate lang Proben gesammelt. Auf Grundlage dieser repräsentativen Erreger-Stichprobe sequenzierter die Forscher die gesamte genetische Information von fast 2.000 Bakterien der Spezies Klebsiella pneumoniae. Dabei nahmen die genetischen Unterschiede zwischen extrem resistenten Isolaten zu, je größer die Entfernung zwischen den Krankenhäusern war. Hingegen stammte die Mehrzahl der genetisch ähnlichsten Isolate von Patienten, die innerhalb des Beobachtungszeitraums im selben Krankenhaus behandelt wurden. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass sich extrem resistente Bakterien vor allem innerhalb einzelner Krankenhäuser sowie bei der Verlegung von Patienten zwischen geografisch nahe liegenden Krankenhäusern verbreiten, so die Studienautoren.

**Quelle: Universitätsklinikum Freiburg basierend auf: [www.nature.com/articles/s41564-019-0492-8](http://www.nature.com/articles/s41564-019-0492-8)**