

Histologie des kutanen Lupus erythematoses

Histopathology of Cutaneous Lupus erythematosus

Autor

M. Baltaci

Institut

Klinik für Dermatologie, HELIOS Klinikum Krefeld

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344366>
 Online-Publikation: 24.7.2013
 Akt Dermatol 2013; 39: 318–323
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Mehmet Baltaci, MD
 Klinik für Dermatologie
 HELIOS Klinikum Krefeld
 Lutherplatz 40
 47805 Krefeld
 mehmet.baltaci@helios-
 kliniken.de

Zusammenfassung

Die histologische Untersuchung von Hautveränderungen spielt eine Schlüsselrolle in der Diagnostik des kutanen Lupus erythematoses (LE). LE zeigt ein breites Spektrum histopathologischer Kriterien, das vom Stadium der Läsionen abhängt. Die hauptsächlichsten Subtypen des kutanen LE werden beschrieben und die bedeutendsten Differenzialdiagnosen diskutiert.

Einleitung

Die histologische Untersuchung von Hautveränderungen spielt eine Schlüsselrolle in der Diagnostik des kutanen Lupus erythematoses (LE). LE zeigt ein breites Spektrum histopathologischer Kriterien, das vom Stadium der Läsionen abhängt. Allerdings können einige Kriterien in allen Stadien gesehen werden (z. B. Muzinablagerung).

Die verschiedenen klinischen Unterteilungen des LE (mit Ausnahme des Lupus erythematoses tumidus) zeigen große Überlappungen bei ihren histologischen Kriterien; für eine genaue Subklassifizierung ist deshalb eine klinisch-pathologische Korrelation unumgänglich.

Nicht jeder Fall eines LE kann einer Subklassifizierung zugeordnet werden, weil einerseits Übergänge von einem Typ zum anderen und andererseits Zwischenformen vorkommen. Der histologische Befund von Hautläsionen eines systemischen LE (SLE) und kutanen LE (KLE) ist weitgehend identisch.

Klinisch wird die Krankheit in SLE, subakut kutanen Lupus erythematoses (SCLE), diskoiden Lupus erythematoses (DLE), LE profundus, Lupus tumidus und bullösen LE unterteilt (● **Tab. 1**). Vom histologischen Standpunkt kann LE nur in frühen – voll entwickelten –, späten LE und in spezifische Manifestationen von LE (● **Tab. 2**) eingeteilt wer-

den. Der voll entwickelte DLE zeigt die meisten histologischen Kriterien eines LE and kann als histologische Modellläsion betrachtet werden [1–10].

Abfolge der histopathologischen Veränderungen

Die **frühen** histologischen Veränderungen von Läsionen des LE sind spärliche superfizielle, perivaskuläre, lymphozytäre Infiltrate, neutrophile Granulozyten und manchmal Kernstaub in unmittelbarer Nähe zur Junktionszone. Wenige Einzelzellnekrosen und fokale vakuoläre Degeneration von basalen Zellen können vorkommen. Extrazelluläre Muzinablagerung zwischen Kollagenbündeln der retikulären Dermis ist möglich.

Voll entwickelte Läsionen sind durch mäßig dichte bis dichte perivaskuläre und periadnexielle lymphozytäre Infiltrate in der papillären und retikulären Dermis sowie durch reichliche Muzinablagerung in der retikulären Dermis gekennzeichnet. Man findet eine fokale oder kontinuierliche Verdünnung der Epidermis, unscharf begrenzte („verwaschene“) Basalmembranzone mit vakuolärer Degeneration der basalen Zellen, Einzelzellnekrosen und eine deutlich verdickte Basalmembran. Zusätzlich können eine kompakte Orthokeratose, folliculäre Hornpföpfe und Pigmentinkontinenz in der oberen Dermis gesehen werden.

In **späten** Läsionen flaut das entzündliche Zellinfiltrat ab. Es kommt zur epidermalen Atrophie mit Verlust der Reteleisten, vakuolären Degeneration der basalen Zellen und deutlichen Verdickung der Basalmembran. Häufig wird eine reichliche Muzinablagerung in der retikulären Dermis beobachtet [6–8].

Tab. 1 Klinische Klassifikation des LE.

SLE
SCLE
DLE
LE profundus
LE tumidus
Bullöser LE

Tab. 2 Histopathologische Klassifikation des LE.

früh
voll entwickelt
spät
spezifische Manifestationen (z. B. LE profundus)

Histopathologische Kennzeichen des voll entwickelten diskoiden LE (DLE)

Beim DLE sind Epidermis, obere und tiefe Dermis sowie die Haarfollikel betroffen (● **Abb. 1**). Histologisch findet man dichte perivaskuläre und periadnexielle lymphozytäre Infiltrate in der oberen und tiefen Dermis mit einer Interface-Dermatitis im Bereich der Epidermis und Haarfollikel (● **Abb. 3**). Die Epidermis zeigt

eine Vakuolisierung und Apoptose der basalen Zellen, deutliche Hyperkeratose (Ortho-, Parakeratose, korngflechtartig), variable epidermale Hyperplasie und fokale Atrophie. Ausgeprägte epidermale Hyperplasie kann ein *Plattenepithelkarzinom* vortäuschen [11]. Oft ist die dermo-epidermale und folliculäre Basalmembranzzone und manchmal sind auch die Kapillarwände verdickt. Diese Veränderungen sind besonders deutlich in der Periodic acid-Schiff-Färbung (PAS) erkennbar. Die Haarfollikel können ähnliche Schäden an den Keratinozyten und Hornpfropfen aufweisen. Reichliche extrazelluläre Muzinablagerung zwischen den Kollagenfasern der retikulären Dermis ist häufig vorhanden. Pigmentinkontinenz in der oberen Dermis kann gefunden werden. Manchmal kann eine Unterscheidung von einem *Arzneimittlexanthem* oder einer *Insektenstichreaktion* schwierig sein, hier ist die Präsenz von dermale Muzin ein hilfreiches Unterscheidungskriterium [6–14].

Wenn eine Interface-Dermatitis maximal ausgeprägt ist, muss man an ein *Rowell-Syndrom* denken. Dieses Syndrom wurde erstmals 1963 von Rowell beschrieben und kann sowohl beim DLE als auch SLE auftreten. Es wird durch LE-Läsionen, welche klinisch und histologisch Erythema multiforme imitieren, charakterisiert und ist mit antinukleären anti-La (SS-B)/anti-Ro (SS-A)-Antikörpern und positivem Rheumafaktor assoziiert [15–20].

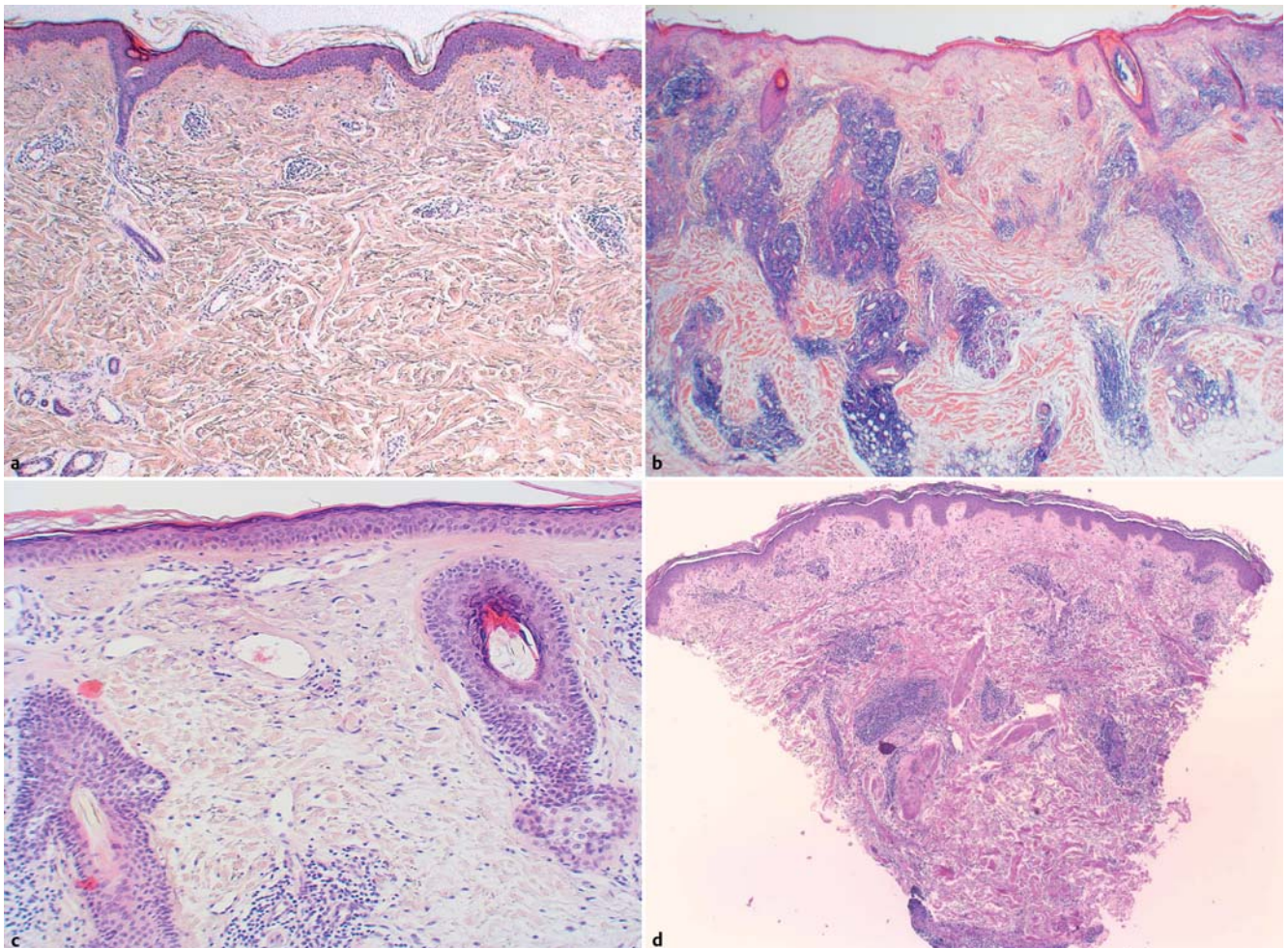


Abb. 1 ACLE (a), CDLE (b), später DLE mit epidermaler Atrophie, Verlust der Reteleisten und Teleangiektasien (c), LE tumidus (d).

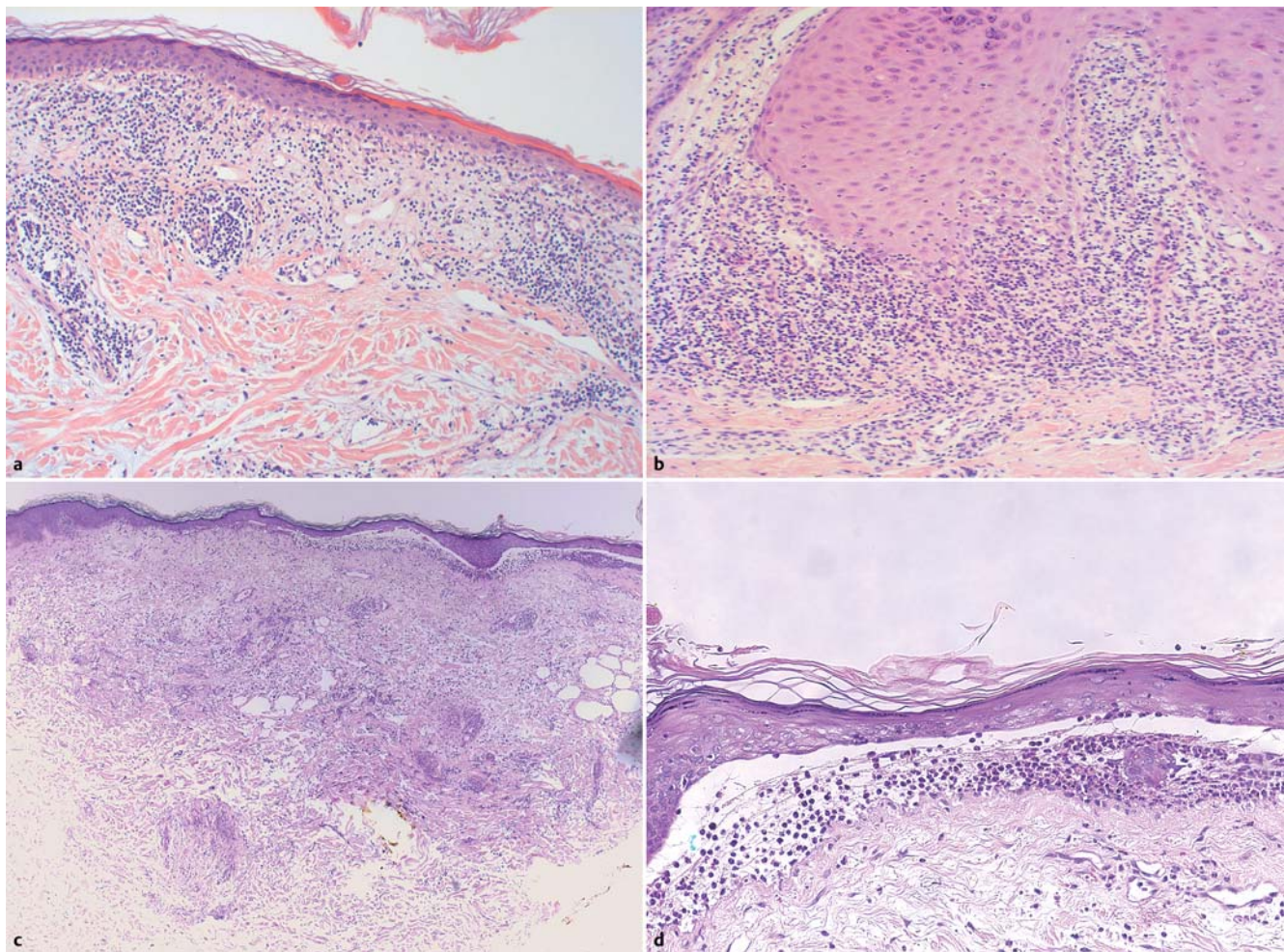


Abb. 2 Lichenoider LE (a), hypertropher LE (b), bullöser LE mit linearer Anordnung der Leukozyten an der dermo-epidermalen Junktionszone (c, d).

Stadien und Varianten

▼ Akut kutaner Lupus erythematosus (ACLE)

Beim ACLE sind die histologischen Veränderungen unspezifisch. Markante Zeichen findet man in länger persistierenden Läsionen. Diese inkludieren Einzelzellnekrosen, Ödem in der oberen Dermis, mildes superfizielles (obere Hälfte der Dermis), perivaskuläres, lymphohistiozytäres Infiltrat mit Leukozyten, manchmal Kernstaub und dilatierten Gefäßen mit Erythrozytenextravasaten (● **Abb. 1**). Muzinablagerung kann in der retikulären Dermis gefunden werden. Identische histologische Veränderungen treten auch beim **Schmetterlingserythem des SLE**, in **frühen Läsionen des neonatalen LE** und bei der **Dermatomyositis** auf [6, 7, 8, 13].

Bullöser Lupus erythematosus

Hautbiopsien zeigen eine „Karikatur“ des ACLE mit subepidermaler Spaltbildung, linearer Anordnung der Leukozyten an der dermo-epidermalen Junktionszone, superfizielle, perivaskuläre, lymphozytäre Infiltrate und Muzinablagerung (● **Abb. 2**). In länger bestehenden Läsionen kann in der tiefen Dermis ein gemischtes Zellinfiltrat bestehend aus Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten gefunden werden. Der histologische Befund kann eine *Dermatitis herpetiformis Dühring* und eine *Lineare IgA-Dermatose* vortäuschen. Kriterien zur Differenzierung sind Kernstaub von neutrophilen Granulozyten in der oberen Dermis,

reichliche Muzinablagerung in der retikulären Dermis und Fehlen von eosinophilen Granulozyten beim bullösen LE [6, 21, 22].

Subakut kutaner Lupus erythematosus (SCLE)

Beim SCLE finden sich beträchtliche histologische Überlappungen mit dem DLE. Die Epidermis zeigt häufig Einzelzellnekrosen und eine epidermale Atrophie. In der Dermis finden sich eine milde (im Vergleich zum DLE), meist superfizielle, perivaskuläre, lymphozytäre Infiltrate mit Interface-Dermatitis. Hyperkeratose, Basalmembranverdickung und Pigmentinkontinenz sind weniger ausgeprägt als beim DLE. Haarfollikel sind üblicherweise nicht betroffen oder zeigen leichte Hornpfropfe. Identische histologische Veränderungen können in **voll entwickeltem neonatalen LE** beobachtet werden [6–8, 12–14].

Lupus erythematosus tumidus

Beim LE tumidus findet man keine oder nur spärliche epidermale Veränderungen (● **Abb. 1**). Kuhn et al. [23] berichteten, dass auch eine leichte Involvierung der Epidermis oder der Junktionszone einen LE tumidus ausschließen sollte. Jedoch können laut anderen Autoren minimale epidermale oder junktionale Veränderungen, z.B. fokale dermo-epidermale Interface-Dermatitis mit vakuolärer Degeneration, auftreten [24, 25, 26], welche auch mit unserer Erfahrung korrelieren. Hauptkriterien sind ausgeprägte lymphozytäre, perivaskuläre, dermale Infiltrate (oft ausgeprägt in der tiefen Dermis) und reichliche Muzinablagerung in der ge-

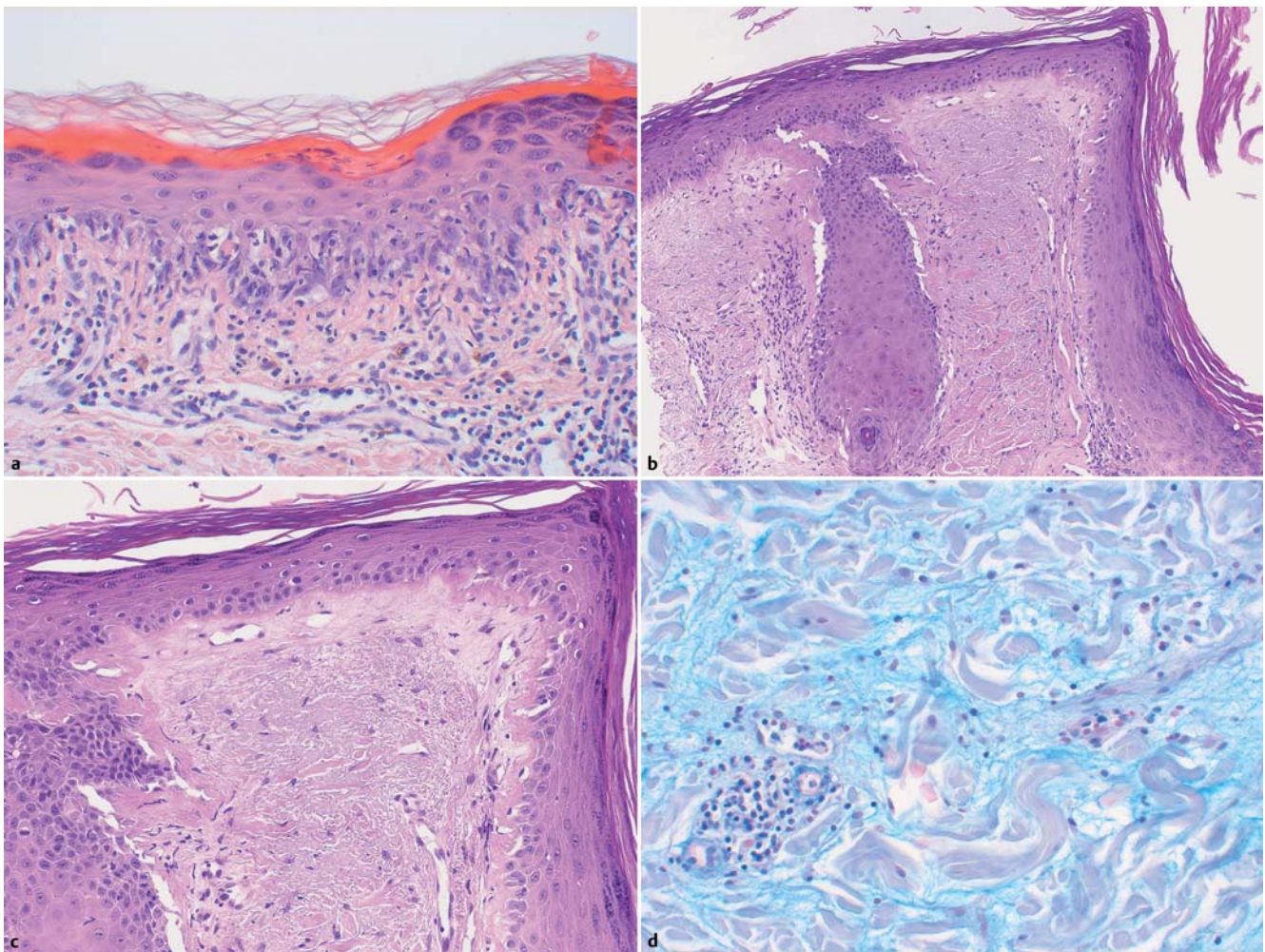


Abb. 3 Interface-Dermatitis mit Vakuolisierung der basalen Zellen (a), Verdickung der Basalmembran der Epidermis (b) und des Follikels (c), reichliche Muzinablagerung in der retikulären Dermis in der Alzian-Blau-Färbung (d).

samten Dermis. Eine wichtige histologische Differenzialdiagnose ist die *Polymorphe Lichtdermatose (PLD)*, welche ein deutliches Ödem in der papillären Dermis aufweist, gelegentlich Bläschen bildet und keine Muzinablagerung zeigt [6–8, 23–26].

Chilblain Lupus erythematoses

Die Biopsien zeigen histologisch eine Interface-Dermatitis, superfizielle und tiefe perivaskuläre, lymphozytäre Infiltrate mit periekriner Betonung. Die epidermalen Veränderungen inkludieren Orthohyperkeratose, nekrotische Keratinozyten und variable Atrophie [27, 28].

Verruköser (hypertropher) Lupus erythematoses

Epidermale Zeichen inkludieren pseudoepitheliomatöse Hyperplasie mit ausgeprägter Hyperkeratose, vakuoläre Degeneration der basalen Zellen, meist viele dyskeratotische Keratinozyten und eine verdickte Basalmembran. Die Dermis weist ausgeprägte perivaskuläre und perifollikuläre superfizielle und tiefe lymphozytäre Infiltrate mit Interface-Dermatitis und Muzinablagerung auf (Abb. 2). Manchmal zeigt die Epidermis einen schüsselförmigen, horngefüllten Krater mit umgebender akanthotischer Epidermis und verlängerten Reteleisten, sodass ein *Keratoakanthom* simuliert wird [7, 29, 30].

Später diskoider Lupus erythematoses (DLE)

Bei lang bestehenden Läsionen flaut das entzündliche Zellinfiltrat ab. Man findet eine epidermale Atrophie mit Verlust der Reteleisten, vakuoläre Degeneration der basalen Zellen, milde Interface-Dermatitis und dermale Fibrosklerose. Die Basalmembran ist verdickt und manchmal gewunden. Diese Veränderungen können auch an der dermal-follikulären Junktionszone gesehen werden. Sukzessive Atrophie bis komplettes Verschwinden der Haarfollikel sind Langzeitfolgen des entzündlichen Infiltrats, welche zur Alopezie bei Hautläsionen von der behaarten Kopfhaut führen können. Teleangiektasien und Pigmentinkontinenz werden in der oberen Dermis gesehen. In der retikulären Dermis ist üblicherweise reichliche Muzinablagerung vorhanden (Abb. 1, Abb. 3) [6–8, 12–14].

Lichenoider Lupus erythematoses

Die lichenoiden Ausprägung des DLE ist der sogenannte lichenoiden LE, der einen *Lichen ruber* simuliert (Abb. 2). Im Gegensatz zum lichenoiden LE weist der Lichen ruber keine verdickte Basalmembran, keine verdünnte Epidermis, keine tiefen lymphozytären Infiltrate oder Muzinablagerung in der retikulären Dermis auf und zeigt eine keilförmige Hypergranulose [6, 31].

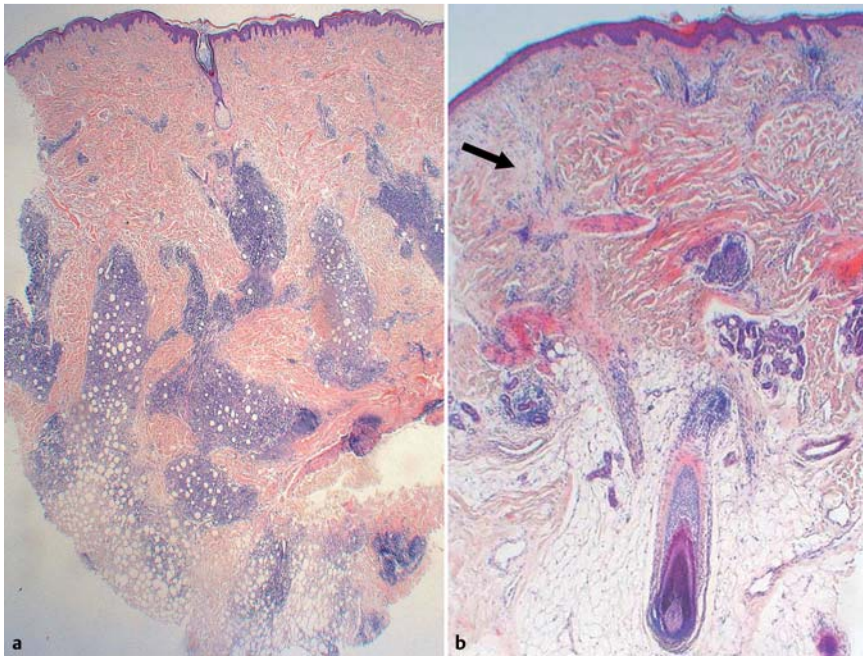


Abb. 4 LE profundus (a), vernarbende Alopezie mit folliculärer Atrophie (b, siehe Pfeil).

Lupus erythematoses profundus

Die Hauptveränderungen des LE profundus treten in der Subkutis auf. Die charakteristischen epidermalen und dermalen Zeichen des LE können vorhanden sein aber auch fehlen. Deren Fehlen macht die Diagnose schwierig. Die Biopsien zeigen perivaskuläre, dichte, lymphozytendominierte Infiltrate in der tiefen Dermis und eine vorwiegend lobuläre Pannikulitis, bestehend aus hauptsächlich Lymphozyten mit geringer Beimengung von Plasmazellen, Makrophagen und manchmal lymphozytärem Kernstaub. Gelegentlich finden sich Lymphfollikel mit Keimzentren. Muzinablagerung wird in der retikulären Dermis und manchmal im subkutanen Bindegewebe beobachtet. Fettgewebsnekrosen (z. B. in der Form von Schaumzellen oder „Mikrozysten“) und fibrinoide degenerative Veränderungen sind oft Resultate der ausgeprägten Fibrosklerose. In späten Stadien kommt es zur Hyalinisation der Adipozyten (Mumifikation der Adipozyten) and zur Kalzifikation (▶ **Abb. 4**) [6, 7, 8, 13, 32].

Fazit

- ▶ LE zeigt ein breites Spektrum histopathologischer Kriterien, das vom Stadium der Läsionen abhängt.
- ▶ Eine genaue Subtypisierung ist durch alleinige histologische Untersuchung nicht möglich, sodass eine klinisch-pathologische Korrelation unumgänglich ist.
- ▶ Die histologischen Veränderungen von Hautläsionen eines systemischen LE und kutanen LE sind weitgehend identisch.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Histopathology of Cutaneous Lupus erythematosus

Histologic examination of lesions plays a key role in the diagnostics of cutaneous lupus erythematosus (LE). LE has a broad spectrum of histopathological signs, which are related to the stages of the lesions. Main subtypes of LE are reported and the most considerable histopathologic differential diagnoses are discussed.

Literatur

- 1 Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979; 115: 1409
- 2 Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 471
- 3 Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271
- 4 Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol* 2006; 24: 348–362
- 5 Watanabe T, Tsuchida T. Classification of lupus erythematosus based upon cutaneous manifestations. *Dermatological, systemic and laboratory findings in 191 patients. Dermatology* 1995; 190: 277
- 6 Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J et al. Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis. 2nd ed., chapter 7. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997
- 7 Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. Lever's Histopathology of the Skin. 8th ed., chapter 10. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997
- 8 McKee PH. Pathology of the skin with clinical correlations. Chapter 11. London: Lippincott-Gower; 1989
- 9 Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. *Dermatology*. Volume 1, chapter 43. London: Mosby; 2003
- 10 Freedberg IM, Fitzpatrick TB. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed., Vol. 2, chapter 171. McGraw-Hill: New York; 2003
- 11 Zedek DC, Smith ET Jr, Hitchcock MG et al. Cutaneous lupus erythematosus simulating squamous neoplasia: the clinicopathologic conundrum and histopathologic pitfalls. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 1013–1020

- 12 *Bangert JL, Freeman RG, Sontheimer RD* et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus: comparative histological findings. *Arch Dermatol* 1984; 120: 332
- 13 *Crowson AN, Magro C*. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 1–23
- 14 *Jerdan MS, Hood AF, Moore GW* et al. Histopathologic comparison of the subsets of lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1990; 126: 52
- 15 *Rowell NR, Swanson-Beck J, Anderson JR*. Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions. *Arch Dermatol* 1963; 88: 176–180
- 16 *Shadid NH, Thissen CA, van Marion AM* et al. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme: Rowell's syndrome. *Int J Dermatol* 2007; 46 (Suppl. 03): 30–32
- 17 *Lawrence CM, Marshall TL, Byrne JPH*. Lupus erythematosus associated with erythema multiforme-like lesions in identical twins. *Br J Dermatol* 1982; 107: 349–356
- 18 *Fitzgerald EA, Purcell SM, Kantor GR* et al. Rowell's syndrome: report of a case. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1996; 35: 801–803
- 19 *Fiallo P, Tagliapietra AG, Santoro G* et al. Rowell's syndrome. *International Journal of Dermatology* 1995; 34: 635–636
- 20 *Parodi A, Drago EF, Valardo G* et al. Rowell's syndrome. Report of a case. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1989; 21: 374–377
- 21 *Gammon WR, Briggaman RA*. Bullous SLE: a phenotypically distinctive but immunologically heterogeneous bullous disorder. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 28S–34S
- 22 *Yell JA, Allen J, Wojnarowska F* et al. Bullous systemic lupus erythematosus: revised criteria for diagnosis. *Br J Dermatol* 1995; 132: 921
- 23 *Kuhn A, Sonntag M, Ruzicka T* et al. Histopathologic findings in lupus erythematosus tumidus: review of 80 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 901–908
- 24 *Alexiades-Armenakas MR, Baldassano M, Bince B* et al. Tumid lupus erythematosus: criteria for classification with immunohistochemical analysis. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 494–500
- 25 *Vieira V, Del Pozo J, Yebra-Pimentel MT* et al. Lupus erythematosus tumidus: a series of 26 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45: 512–17
- 26 *Rémy-Leroux V, Léonard F, Lambert D* et al. Comparison of histopathologic-clinical characteristics of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin and lupus erythematosus tumidus: Multicenter study of 46 cases. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 217–23
- 27 *Millard LG, Rowell NR*. Chilblain lupus erythematosus Hutchinson. *Br J Dermatol* 1978; 98: 497–506
- 28 *Cribier B, Djeridi N, Peltre B* et al. A histologic and immunohistochemical study of chilblains. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 924–929
- 29 *Daldon PE, Macedo de Souza E, Cintra ML*. Hypertrophic lupus erythematosus: a clinicopathological study of 14 cases. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 443–448
- 30 *Uitto J, Santa-Cruz DJ, Eisen AZ* et al. Verrucous lesion in patients with discoid lupus erythematosus. Clinical, histopathological and immunofluorescence studies. *Br J Dermatol* 1978; 98: 507–520
- 31 *Oliver GF, Winkelmann RK, Muller SA*. Lichenoid dermatitis: a clinicopathologic and immunopathologic review of sixty-two cases. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 284–292
- 32 *Peters MS, Su WP*. Lupus erythematosus panniculitis. *Med Clin North Am* 1989; 73: 1113–1126