

T. Hansen<sup>1</sup> · L. Klimek<sup>2</sup> · F. Bitteringer<sup>1</sup> · I. Hansen<sup>2</sup> · F. Capitani<sup>3</sup> · A. Weber<sup>1,4</sup> · A. Gatti<sup>3</sup> · C.J. Kirkpatrick<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Pathologie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

<sup>2</sup> HNO-Gemeinschaftspraxis, Wiesbaden

<sup>3</sup> Laboratorio dei Biomateriali, Università di Modena, Italien

<sup>4</sup> Institut für Klinische Pathologie, Departement für Pathologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz

# Mastzellreiches Aluminiumgranulom

Das sogenannte Aluminiumgranulom stellt eine lokale Fremdkörperreaktion des tiefen dermalen oder subkutanen Fettgewebes dar. Hier liegt eine oder mehrere erfolgte Injektion(en) zugrunde, bei welcher typischerweise ein Aluminiumsalz (hauptsächlich Aluminiumhydroxid) als Trägersubstanz für ein Antigen benutzt wird. Ziel ist die Augmentierung der Immunantwort an das Antigen. Aluminiumgranulome werden daher im Zusammenhang mit einer stattgehabten Vakzination oder aber im Rahmen einer spezifischen Immuntherapie nachgewiesen [1, 5–7]. Typisch ist die lokal beschränkte Manifestation im Bereich der Injektion, vorwiegend in den oberen Extremitäten (Oberarme). Die Knötchen werden als derb palpabel beschrieben, vermehrt wird über Schmerz oder Juckreiz berichtet [1, 2].

Da die Injektion über einen längeren Zeitraum (bis zu mehreren Jahren) zurückliegen kann und daher eine entsprechende Assoziation für den Patienten nicht mehr präsent ist, wird im Einzelfall zur weiteren Abklärung eine Biopsie aus dem betroffenen Areal durchgeführt [1, 6].

Die histologischen Veränderungen des Aluminiumgranuloms sind äußerst variabel und reichen von einer granulomatösen Entzündung mit Nekrosen über eine Pannikulitis-ähnliche Morphologie zu einer lymphatischen Hyperplasie im Sinne eines Pseudolymphoms [1, 5–7]. In der vorliegenden Kasuistik berichten wir über einen Fall eines Aluminiumgranuloms mit einer bislang noch nicht

beschriebenen mastzellreichen Entzündungskomponente.

## Fallbericht

Ein 21-jähriger Patient litt seit mehreren Jahren an einer Allergie gegen Roggen und Lieschgras (RAST-Klasse 6). Im Rahmen der Allergie fand sich eine saisonal ausgeprägte Rhinokonjunktivitis. Andere Grunderkrankungen lagen nicht vor. Der Patient wurde mit einer spezifischen Immuntherapie behandelt. Nach erfolgter Therapie besserte sich die klinische Symptomatik deutlich. Allerdings fanden sich im Bereich der Injektionsstelle (linker Oberarm) derb palpable subkutane Knötchen. Der Patient klagte hier über zunehmenden Juckreiz. Zur weiteren Diagnostik wurde eine Probeexzision aus dem betroffenen Areal entnommen.

## Material und Methoden

Das Exzidat wurde in 4%igem PBS-gepuffertem Formalin fixiert und den histologischen Standardmethoden entsprechend in Paraffin eingebettet und weiter

aufgearbeitet. Neben einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung wurden zusätzlich eine Giemsa-Reaktion sowie eine immunhistochemische Untersuchung durchgeführt. Für letztere wurde die Avidin-Biotin-Komplex-Technik im Standardprotokoll durchgeführt. Die eingesetzten Primärantikörper und ihre Vorbehandlungen sowie Verdünnungen sind in **Tab. 1** aufgelistet. Daneben wurde auch eine molekularpathologische Zusatzuntersuchung unter der Fragestellung einer *Mycobacterium-tuberculosis*-Infektion [4] eingesetzt. Schließlich wurde eine Rasterelektronenmikroskopie (ESEM) mit kombinierter röntgenologischer Spektralanalyse durchgeführt.

## Ergebnis

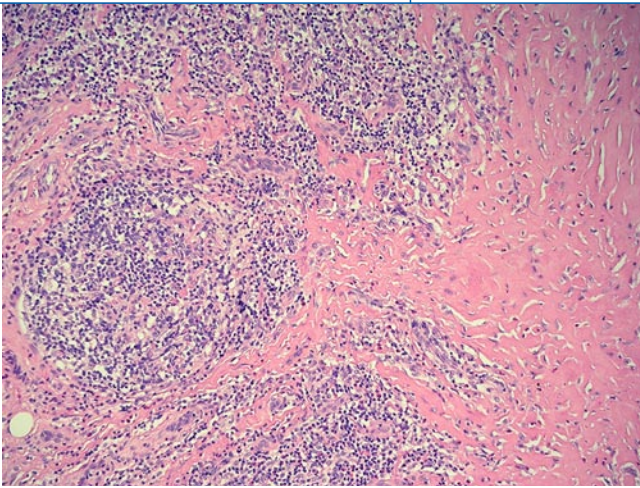
Histologisch fand sich ein fibrosiertes subkutanes Fett- und Bindegewebe, in welchem sich Granulome nachweisen ließen. Diese bestanden aus Epitheloidzellen mit einem lymphoplasmazellulären Randsaum (**Abb. 1**). Mehrkernige Riesenzellen waren nicht erkennbar. Im Zentrum der Granulome lag eine fibrinoide

**Tab. 1** Liste der eingesetzten Antikörper

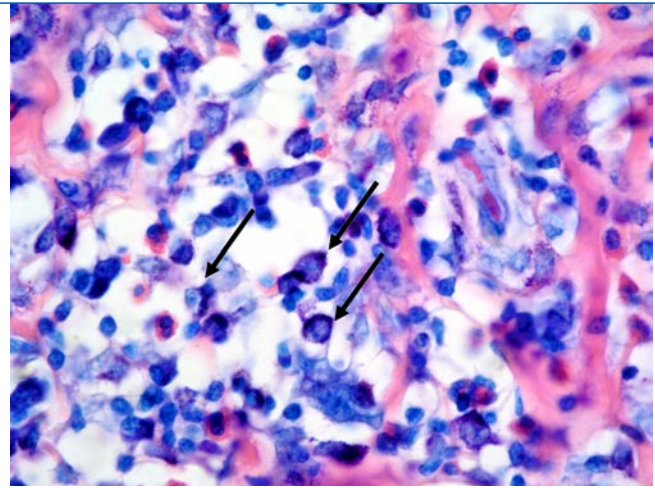
Antikörper	Klon	Verdünnung	Vorbehandlung
CD3 <sup>a</sup>	PS1	1:100	Mikrowelle
CD20 <sup>b</sup>	L26	1:1000	Mikrowelle
CD68 <sup>b</sup>	PG-M1	1:400	0,1% Trypsin
CD117 <sup>b</sup>	Polyklonal	1:100	Mikrowelle
Tryptase <sup>b</sup>	AA1	1:300	0,1% Trypsin

<sup>a</sup> Antikörper von der Fa. Novocastra (Newcastle, UK).

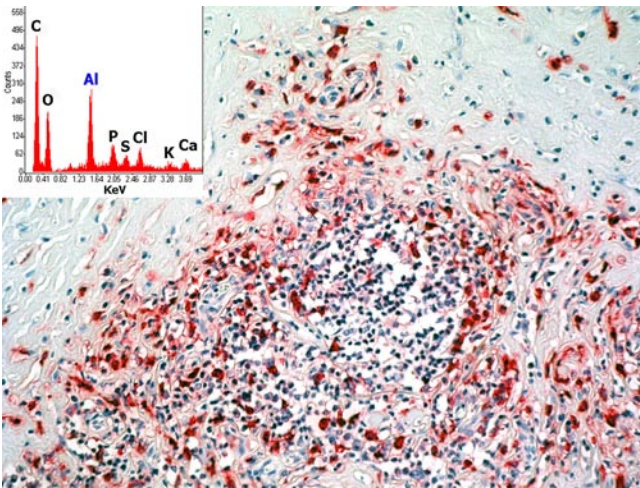
<sup>b</sup> Antikörper von der Fa. Dako (Hamburg).



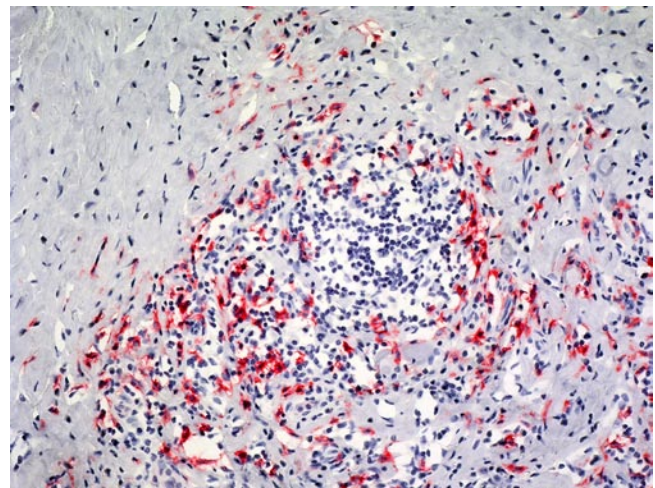
**Abb. 1** ▲ Übersichtsaufnahme des Aluminiumgranuloms mit den gemischtzelligen Infiltraten (HE-Färbung, Vergr. 100:1)



**Abb. 2** ▲ Giemsa-Reaktion mit vermehrten Mastzellen (Pfeile; Vergr. 800:1)



**Abb. 3** ▲ Immunhistochemie für Tryptase (rot) zeigt zahlreiche Mastzellen (Vergr. 400:1). Im Inset Ergebnis der Spektralanalyse



**Abb. 4** ▲ Immunhistochemie für CD117 (rot) im gleichen Areal wie in Abb. 3 (Serienschnitt) zeigt eine Expression in zahlreichen Mastzellen (Vergr. 400:1)

Nekrosezone vor, welche wenig Zelldetritus aufwies. Polarisationsoptisch waren hier keine doppeltbrechenden Partikel erkennbar.

In der Giemsa-Reaktion zeigten sich bereits auffallend reichliche Mastzellen (■ **Abb. 2**), was sich immunhistochemisch mittels einer Färbung von Tryptase und CD117 bestätigen ließ (■ **Abb. 3, 4**). Daneben war das o. g. gemischtzellige Infiltrat positiv für CD3 (T-Lymphozyten), CD20 (B-Lymphozyten) und CD68 (Makrophagen).

Aufgrund des Nekrosenachweises wurde eine molekularpathologische Untersuchung durchgeführt, aus der sich kein Hinweis auf eine Infektion durch *Mycobacterium tuberculosis* ergab. Die zusätzlich durchgeführte Spektralanalyse zeigte eine deutliche Anreicherung

von Aluminium im Gewebe (■ **Abb. 3**, Inset).

Abschließend wurde die Diagnose eines sogenannten Aluminiumgranuloms gestellt, wobei auf die besonders mastzellreiche Entzündungskomponente hingewiesen wurde.

### Diskussion

Histologische Untersuchungen zum Aluminiumgranulom sind selten. Sie finden sich überwiegend in kasuistischer Form. Größere Fallsammlungen liegen hingegen nur vereinzelt vor [1, 2, 5-7]. In den meisten histologischen Arbeiten zum Thema Aluminiumgranulom wird eine granulomatöse Entzündung mit zentralen Nekrosearealen als wesentliches Merkmal beschrieben [2, 7]. Typisch ist dabei, dass

diese von Histozyten umgeben sind, wobei mehrkernige Riesenzellen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Diese Veränderungen fanden sich auch im vorliegenden Fall. Chong et al. [1] untersuchten die mikroskopischen Veränderungen bei insgesamt 14 Patienten mit einem Aluminiumgranulom. Neben einer unspezifischen Pannikulitis (6/14 Fälle) fanden sie Granulome (4/14 Patienten) und Veränderungen im Sinne eines Pseudolymphoms (3/14 Patienten – in einem Fall zusätzlich das Bild eines sogenannten Lupus profundus). Gemeinsam für alle diese Fälle war das Auftreten von Histozyten mit einem granulierten Zytoplasma. Die Autoren führen diese Zytomorphologie auf die Speicherung des Aluminium(hydroxids) zurück.

Neben den Histozyten wurden beim Aluminiumgranulom auch Fälle mit ver-

mehrten eosinophilen Granulozyten beschrieben [2]. Auch ist ein prädominantes lymphoplasmazelluläres Infiltrat bekannt [5, 6]. Dagegen wurde bislang in keiner der morphologischen Arbeiten auf die Population der Mastzellen eingegangen. Im hier vorliegenden Fall stellte diese Population eine deutliche Begleitkomponente dar. Dies ist bemerkenswert, wird doch die Mastzelle seit langem als zentraler Mediator in der Pathogenese der Urtikaria angesehen. Hier findet sich eine Vermehrung und Degranulation der Mastzellen vor allem in der oberen Dermis [3, 9]. Auf der anderen Seite stellt die Urtikaria eine wesentliche Nebenwirkung der spezifischen Immuntherapie dar [8]. Somit ist anzunehmen, dass die im vorliegenden Fall nachweisbare mastzellreiche Entzündung die vordergründige klinische Symptomatik des Patienten, nämlich den Pruritus, widerspiegelt.

Aus histologischer Sicht kommt eine Vielzahl verschiedener Läsionen für die Differenzialdiagnostik des Aluminiumgranuloms in Betracht. Als Einschlusskriterium für die Läsion sollte man (sofern nicht bekannt) nach der Lokalisation des Knotens und nach einer entsprechenden Anamnese (Zustand nach Vakzination oder spezifischer Immuntherapie) fragen. Als weiteres Hilfsmittel kann eine Spektralanalyse mit dem Nachweis von Aluminium im Gewebe eingesetzt werden.

## Fazit für die Praxis

Die hier nachgewiesene mastzellreiche Entzündungskomponente stellt eine weitere Variante der histomorphologischen Veränderungen des Aluminiumgranuloms dar und ist möglicherweise mit einer Urtikaria assoziiert. Bei ungewöhnlichen isolierten Granulombildungen insbesondere der oberen Extremität sollte man immer auch an die Möglichkeit eines Aluminiumgranuloms denken.

## Korrespondenzadresse

**Dr. T. Hansen**  
Institut für Pathologie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz  
Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz  
hansen@pathologie.klinik.uni-mainz.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Chong H, Brady K, Metz D, Calonje E (2006) Persistent nodules at injection sites (aluminium granuloma)-clinicopathological study of 14 cases with a diverse range of histological reaction patterns. *Histopathology* 48: 182–188
2. Garcia-Patos V, Pujol RM, Alomar A et al. (1995) Persistent subcutaneous nodules in patients hypersensitized with aluminium-containing allergen extracts. *Arch Dermatol* 131: 1421–1424
3. Hein R (2002) Chronic urticaria: impact of allergic inflammation. *Allergy (Suppl 75)* 57: 19–24
4. Karbach J, Thal SC, Weber A et al. (2007) Swelling of the buccal cheek – an unusual presentation of primary tuberculosis. *J Oral Maxillofac Surg* 65: 2108–2111
5. Lafaye S, Authier FJ, Freitag S et al (2004) Granuloma with lymphocytic hyperplasia following vaccination: 10 cases. Presence of aluminium in the biopsies. *Ann Dermatol Venereol* 131: 769–772
6. Maubec E, Pinquier L, Viguier M et al (2005) Vaccination-induced cutaneous pseudolymphoma. *J Am Acad Dermatol* 52: 623–629
7. Milauskas JR, Mukherjee T, Dixon B (1993) Postimmunization (vaccination) injection-site reactions. *Am J Surg Pathol* 17: 516–524
8. Østerballe O (1982) Side effects during immunotherapy with prurified grass pollen extracts. *Allergy* 37: 553–562
9. Wedi B, Kapp A (2005) Mastzellen und Basophile. In: Kapp A, Klimek L, Werfel T (Hrsg) *Allergische Entzündungen*. Thieme, Stuttgart New York, S 22–28

*Pathologie* 2008 · 29:311–314  
DOI 10.1007/s00292-008-1006-2  
© Springer Medizin Verlag 2008

T. Hansen · L. Klimek · F. Bittinger ·  
I. Hansen · F. Capitani · A. Weber · A. Gatti ·  
C.J. Kirkpatrick

## Mastzellreiches Aluminiumgranulom

### Zusammenfassung

Aluminiumgranulome finden sich als persistierende subkutane Knötchen nach Injektion aluminiumhydroxidhaltiger Injektionslösungen. Wir berichten über einen ungewöhnlichen Fall. Zwei Jahre nach einer spezifischen Immuntherapie klagte ein Patient über zunehmenden Juckreiz. Histologisch fanden sich in dem Unterhautexzidat ein gemischtzelliges Infiltrat um ein Nekroseareal sowie zahlreiche Mastzellen. Der Nachweis vermehrter Mastzellen legt die Assoziation des Aluminiumgranuloms mit der Urtikaria nahe, ein Zusammenhang, der wahrscheinlich häufiger vorliegt als bislang beschrieben.

### Schlüsselwörter

Aluminiumgranulom · Immuntherapie · Mastzellen · Urtikaria · Tryptase

## Mast cell-rich aluminium granuloma

### Abstract

Persistent subcutaneous nodules arise at the injection sites of aluminium hydroxide-absorbed hyposensitization solutions. We present a hitherto unreported phenomenon in aluminium granuloma. Two years after specific immunotherapy, a patient suffered increasingly from urticaria. Besides inflammatory infiltrates surrounding necrotic areas, microscopy of the specimen revealed numerous mast cells surrounding the necrotic tissue areas. The histological phenomenon of increased mast cell populations in aluminium granuloma might reflect the association with urticaria, which is probably more frequent than previously reported.

### Keywords

Aluminium granuloma · Immunotherapy · Mast cells · Urticaria · Tryptase

Hier steht eine Anzeige.

