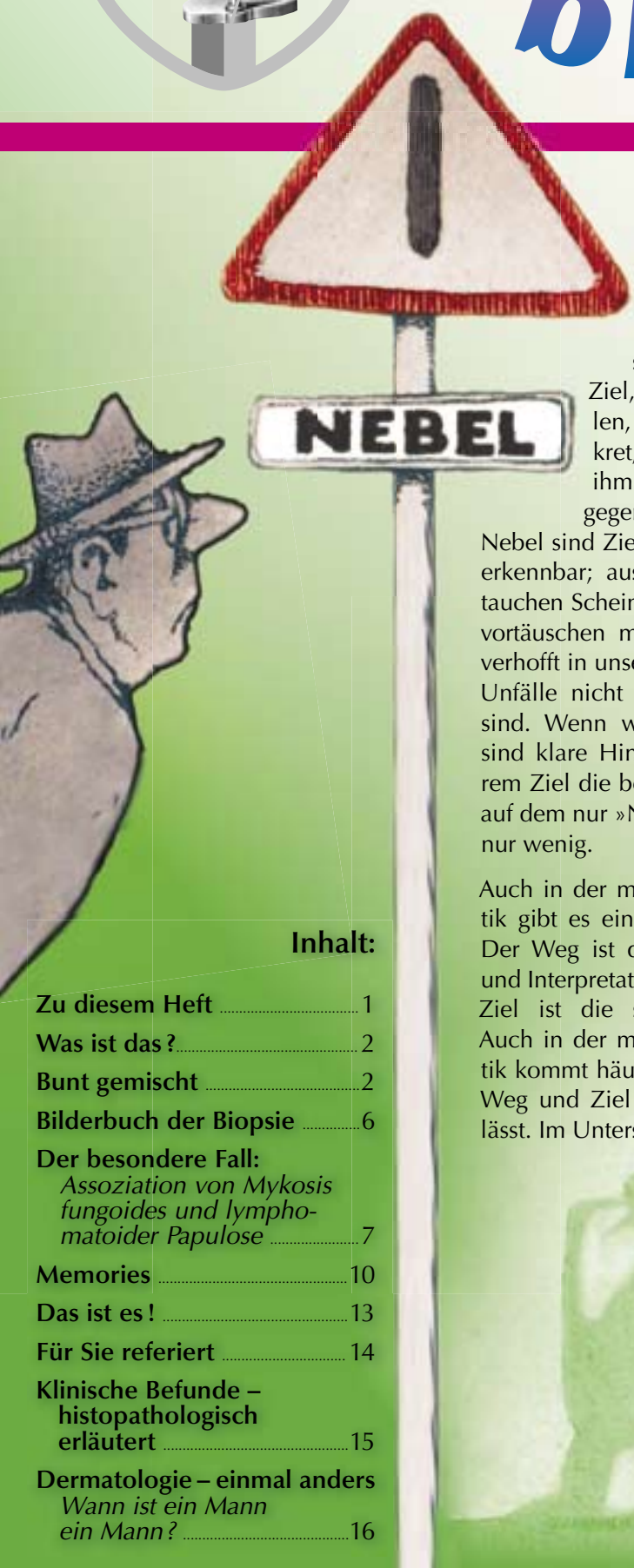
pink & blue

Nr. 15 II 2002

Zeitschrift des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg

Schriftleitung und redaktionelle Verantwortung:
Wolfgang Weyers, Carlos Diaz, Imke Weyers, Susanna Borghi
Druck: Druckerei Borchert
Layout: kwasibanane



Im Nebel

Nebel kann gefährlich sein, denn er erschwert die Sicht. Das Ziel, das wir erreichen wollen, ist nicht weniger konkret, der Weg, der uns zu ihm führt, nicht weniger gegenständlich, doch im Nebel sind Ziel und Weg nicht mehr erkennbar; aus dem weißen Nichts tauchen Scheinhalte auf, die das Ziel vortäuschen mögen und die so unverhofft in unsere Bahn geraten, dass Unfälle nicht immer zu vermeiden sind. Wenn wir im Nebel stecken, sind klare Hinweisschilder zu unserem Ziel die beste Hilfe – ein Schild, auf dem nur »Nebel« steht, nutzt uns nur wenig.

Auch in der medizinischen Diagnostik gibt es einen Weg und ein Ziel. Der Weg ist die korrekte Erfassung und Interpretation von Befunden, das Ziel ist die spezifische Diagnose. Auch in der medizinischen Diagnostik kommt häufig Nebel auf, der uns Weg und Ziel nicht mehr erkennen lässt. Im Unterschied zum Autofahrer im Nebel zweifeln manche Diagnostiker in der Medizin aber nicht nur an ihrer Fähigkeit, das Ziel zu erreichen, sondern auch an Weg und Ziel selbst. Sie glauben, Weg und Ziel seien wirklich nur Schemen und Schatten, vergleichbar einem Autofahrer, der behaupten wollte, die Wände der Häuser, die er im Nebel passiert, seien tatsächlich unscharf begrenzt.

Dem Autofahrer würde man in einem solchen Fall dringend nahelegen, sich in psychiatrische Behandlung zu begeben. Der Mediziner kommt ungleich besser weg. So gilt zum Beispiel Louis Brocq als einer der größten Dermatologen des 19. und frühen 20. Jahrhunderts, und dies nicht zuletzt aufgrund von Leistungen, die jeden Autofahrer in die Psychiatrie gebracht hätten. Brocq war der Meinung, es gebe keine fest umrissenen Hautkrankheiten, alle Dermatosen gingen ineinander über, und ein konkretes Krankheitsbild sei nicht etwa als Psoriasis, Mykosis fungoides oder Lichen pla-

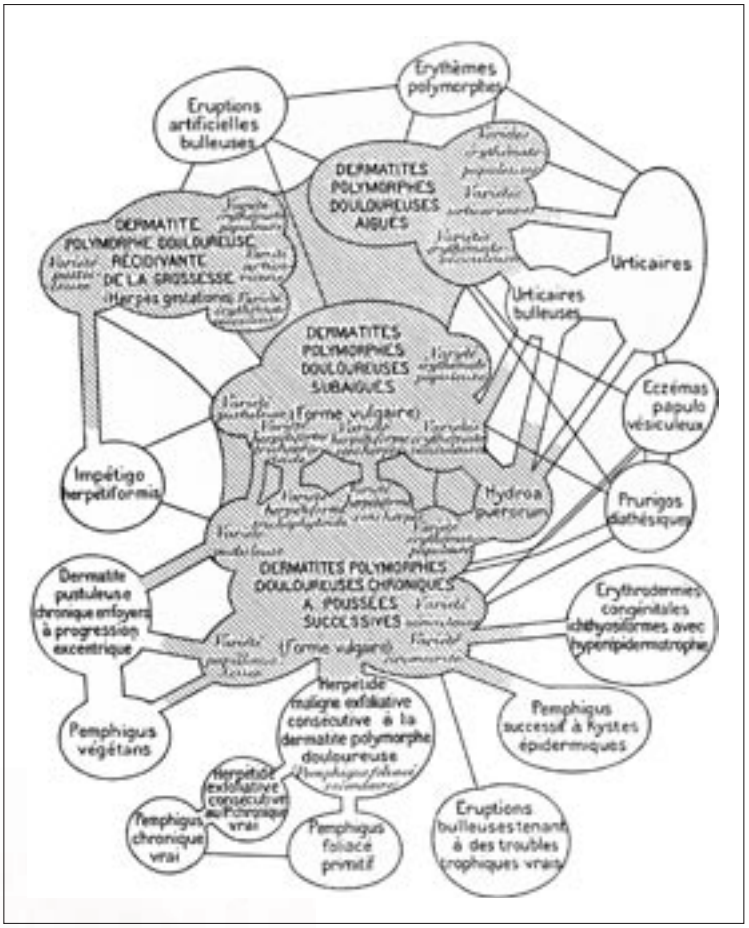
Inhalt:

Zu diesem Heft 1
Was ist das? 2
Bunt gemischt 2
Bilderbuch der Biopsie 6
Der besondere Fall:
Assoziation von Mykosis fungoides und lymphomatoider Papulose 7
Memories 10
Das ist es! 13
Für Sie referiert 14
Klinische Befunde – histopathologisch erläutert 15
Dermatologie – einmal anders
Wann ist ein Mann ein Mann? 16

Was ist das?

nus aufzufassen, sondern als ein Gemisch, das beispielsweise zur Hälfte aus einer Psoriasis und zu je einem Viertel aus Mykosis fungoides und Lichen planus bestehe. Die Konsequenzen dieser Vorstellungswelt ähneln denen, die ein Autofahrer zu erwarten hätte, der die vom Nebel weich gezeichneten Grenzen der Häuser für bloße Schleier halten und durchfahren wollte. Unfälle wären unvermeidbar und würden im einen Fall zu gebrochenen Knochen, im anderen Fall zu einer Fehlbehandlung von Patienten führen. Denn wie wollte man einen Patienten behandeln, der zu einer Hälfte an Psoriasis und zu je einem Viertel an Mykosis fungoides und Lichen planus litte?

Dass unterschiedliche Dermatosen nicht immer voneinander abzugrenzen sind, sondern wie im Nebel zu verschwimmen scheinen, ist nicht erst seit Louis Brocq bekannt. Um in solch nebulösen Fällen nicht vom Weg abzukommen, ist es wichtig, das Ziel im Auge zu behalten, nämlich die spezifische Diagnose, und auf dem Weg große Hinweisschilder aufzustellen in Form von Kriterien, die die Abgrenzung erleichtern. Louis Brocq entwarf anstelle solcher Hinweisschilder ein Schild, auf dem in großen Lettern »Nebel« stand: ein unübersichtliches Beziehungsgeflecht unterschiedlichster dermatologischer Krankheitsbilder, dem er den Namen »Nebel der Dermatosen« gab. *»Jede Gruppe krankhafter Hautreaktionen,«* schrieb er, *»kann als eine Art Nebel mit unscharfen Grenzen verstanden werden, die von Sternenansammlungen gebildet werden, das heißt von Ansammlungen von Fakten, deren Fortsätze zur Peripherie hin immer ungenauer werden, das heißt immer ärmer an Fakten, und die dadurch mit den Fortsätzen benachbarter Nebel verwechselt werden können, das heißt benachbarter Krankheitsgruppen.«* Dieser Satz – in seinem Aufbau fast ebenso nebulös wie im Inhalt – diente zur Erläuterung von Grafiken, die die Beziehungen und Übergänge zwischen unterschiedlichen Dermatosen darstellen sollten und von denen Brocq selbst einräumte, dass sie leicht zu kritisieren seien. *»Aber,«* so schrieb er im Pluralis majestatis, *»uns erscheinen sie exakt, und das ist uns genug.«* Mehr über Louis Brocq und seine Nebelschwaden finden Sie in unserer Rubrik »Memories«.



Einer der »Nebel der Dermatosen«: Brocqs Grafik sollte das komplexe Beziehungsgeflecht verschiedener Vertreter der »Dermatites polymorphes douloureuses« veranschaulichen.

Bunt gemischt

Als der Teamchef der deutschen Fußball-Nationalmannschaft, Rudi Völler, vor dem Qualifikationsspiel zur Europameisterschaft in Litauen vom wichtigsten Spiel des Jahres sprach, konnte das keiner so richtig ernst nehmen – schließlich lag das Endspiel um die Weltmeisterschaft gegen Brasilien erst einige Wochen zurück. Wenn bei der deutschen Dermatologen-Nationalmannschaft vom wichtigsten Spiel des Jahres gesprochen wird, kann man sich wenigstens darauf verlassen, denn es ist in der Regel das einzige.

Wie schon vor zwei Jahren hieß der Gegner am 31. August Ungarn, und wie vor zwei Jahren war Anlass des Spieles die **Tagung der Deutsch-Ungarischen Dermatologischen Gesellschaft**, die diesmal in Düsseldorf stattfand. Ansonsten war aber alles

Die deutsche Dermatologen-Nationalmannschaft vor dem Fußball-Länderspiel gegen die Auswahl Ungarns

ganz anders: Von Düsseldorf ging es mit dem Bus zum Bökelberg nach Mönchengladbach, und im Bundesliga-Stadion der Borussia wurden beide Mannschaften vom Weltmeister von 1974, Wolfgang Overath, empfangen. Dieser verzichtete auf eine Mitwirkung an der Partie, obwohl ihm seine dermatologischen Grundlagenkenntnisse wortreich verdeutlicht wurden. Stattdessen beschränkte er sich darauf, den Anstoß auszuführen und anschließend reichlich Beifall zu spenden. Dazu ergab sich mehr Gelegenheit, als man erwarten konnte: Schon nach vier Minuten verwertete Martin Braun (Überlingen) eine Flanke von Wolfgang Weyers (Freiburg) per Kopf zum 1:0. Anschließend lief der Ball schnell durch die deutschen Reihen, es gab gelungene Dribblings und Doppelpässe – zum ersten Mal in der jungen Geschichte der Dermatologen-Nationalmannschaft wurde richtig Fußball gespielt. Und auch das Schießen wurde nicht vergessen: Mitte der ersten Hälfte erzielte Carl Grunow (Cottbus) ein weiteres Tor für die deutsche Mannschaft. Dem standen bis zur Pause allerdings drei ungarische Treffer gegenüber – die wenigen Chancen, die sich im Anschluss an individuelle Abwehrfehler geboten hatten, wurden von den Ungarn eiskalt genutzt. In der zweiten Spielhälfte nahm die Überlegenheit der deutschen Mannschaft zu. Mehrere gute Möglichkeiten wurden jedoch vertan, und so reichte es durch ein aus spitzem Winkel erzieltes Tor von Michael Tronnier (Hildesheim) nur zu einem 3:3-Unentschieden. Immerhin war dies nach der 2:7-Schlappe vor zwei Jahren eine beträchtliche Steigerung und zugleich der erste Punktgewinn der deutschen Mannschaft, der bei einer abendlichen Schifffahrt auf dem Rhein gebührend gefeiert wurde.

Angesichts der sportlichen und gesellschaftlichen Höhepunkte geriet der wissenschaftliche Teil der Tagung beinahe in den Hintergrund, obwohl er sich durchaus sehen lassen konnte: Referenten aus Deutschland und Ungarn sorgten für ein abwechslungsreiches und anspruchsvolles Programm, das von klinisch orientierten Vorträgen bis zur Grundlagenforschung reichte. Zum Beispiel berichtete A. Falus (Budapest) über die Heparin-Wirkung auf Melanomzellen, deren Proliferation über H1-Rezeptoren stimuliert und über H2-Rezeptoren gehemmt werde. U.-F. Haustein (Leipzig) schilderte seine Erfahrungen mit Infusionen des Prostazyklin-Derivats Iloprost in der Therapie der systemischen Sklerodermie. Da das Präparat eine anhaltende protektive Wirkung auf Endothelzellen habe, werde es inzwischen nicht nur bei Komplikationen wie Fingerkuppenulcera, sondern auch als prophylaktische fünftägige Infusionstherapie zu Beginn der kalten Jahreszeit eingesetzt. P.-K. Kohl (Berlin) wies auf die Bedeutung von Mycoplasma genitalium als Erreger der nicht-gonorrhoischen, nicht-chlamydialen Urethritis sowie auf die Schwierigkeiten der Diagnostik hin und empfahl bei entsprechendem Verdacht eine Therapie mit Azithromycin (1 Tag 500 mg, 4 Tage 250 mg). W. Weyers stellte den Lichen amyloidosus als Variante des Lichen simplex chronicus dar, und R.-M. Szeimies

Nationalspieler unter sich: Wolfgang Overath mit Thomas Ruzicka (links) und Martin Braun (rechts)

Deutscher Angriffswirbel: Michael Tronnier und Karsten Neuber erwarten die Flanke von Wolfgang Weyers.

Triumph der Logistik: als hätte man das Unentschieden vorausgeahnt, wurde für jede Mannschaft ein Pokal bereit gehalten

(Regensburg) berichtete über neue Aspekte in der physikalischen Therapie. Abgerundet wurde das Programm durch Kurse zur Behandlung von chronischen Wunden, Hyperhidrose und Lipodystrophien sowie zur operativen Therapie, UV-Therapie und Therapie mit Botulinum-Toxin.

Das Treffen der Deutsch-Ungarischen Dermatologischen Gesellschaft war jedoch nur eine von vielen wissenschaftlichen Veranstaltungen dieses Sommers. Die beiden größten Tagungen waren der **Weltkongress der Dermatologie** Anfang Juli in Paris und die nur zwei Wochen später folgende **Münchener Fortbildungswoche**, bei denen jeweils auch dermatohistopathologische Themen auf dem Programm standen, in Paris zum Beispiel ein mehrstündiger Einführungskurs, dessen Spektrum von den »Basics of Biopsy« (W. Weyers) bis hin zu speziellen Themen wie der Klinik und Histopathologie des Pilomatrixoms (C. Cribier, Strasbourg) reichte.

Daneben gab es mehrere Veranstaltungen, die vornehmlich oder ganz der Dermatohistopathologie gewidmet waren. Eine von ihnen war die **10. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie** der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, die, von Hans-Joachim Schulze (Hornheide) organisiert, im Schloss von Münster einen besonders würdigen Rahmen fand. Zu den Schwerpunktthemen zählten neben entzündlichen Dermatosen und dem malignen Melanom auch Genodermatosen, die ansonsten auf dermatopathologischen Kongressen nur wenig Berücksichtigung finden. Dass manche von ihnen charakteristische histopathologische Veränderungen zeigen, machte Dieter Metze (Münster) in einem Vortrag über »Möglichkeiten und Grenzen der Histologie von Genodermatosen« deutlich. Zum Beispiel geht die nicht-bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie mit Parakeratose, einem Verlust des Stratum granulosum sowie perinukleären Vakuolen und zweikernigen Keratinozyten in den oberen Epidermislagen einher. Wichtig war auch der Hinweis, dass bei Verdacht auf Epidermolysis bullosa simplex Biopsien aus periläsionaler Haut wenige Minuten nach Reiben der Biopsiestelle erfolgen sollten. Weitere Vorträge beschäftigten sich mit der molekularen Diagnostik von Epidermolysen (L. Bruckner-Tuderman, Münster) und der Korrelation des Geno- und Phänotyps von Verhornungsstörungen (H. Traupe, Münster). Große Resonanz fand darüber hinaus ein von W. Weyers organisiertes »Klinisch-histopathologisches Konsil«, in dessen Rahmen A. Köhler (Jena), G. Metzler (Tübingen), C. Sander (München), M. Tronnier (Hildesheim) und N. Wroblewski (Gießen) schwierige und unklare Fälle vorstellten, die anschließend von einem Expertengremium und dem gesamten Auditorium diskutiert wurden.

Gruppenbild der Teilnehmer an der 4. Tagung der Deutsch-Ungarischen Dermatologischen Gesellschaft vom 29. August bis zum 1. September 2002 in Düsseldorf.

Mitte September fand in Berlin das jährliche **Kolloquium der International Society of Dermatopathology** statt. Im Unterschied zu den meisten früheren Veranstaltungen, die stets auch gesellschaftliche Höhepunkte boten, hatte das von der Charité-Hautklinik organisierte Kolloquium den Charakter eines reinen Arbeitstreffens, der unter anderem durch das Fehlen von Kaffee und ähnlichen Stärkungen in den Pausen nachdrücklich unterstrichen wurde. Herausragend waren in diesem Jahr die freien Vorträge, die fast durchweg ein hohes Niveau aufwiesen, vor allem ein Vortrag von A. Böer (Frankfurt) zur Prurigo pigmentosa, einer viel zu selten diagno-

stizierten Dermatose, die in ihren frühen Stadien der Dermatitis herpetiformis klinisch und histopathologisch sehr ähnlich sein kann. P. LeBoit (San Francisco) demonstrierte in der Ackerman-Lecture Fälle von Fehldiagnosen bei melanozytären Tumoren und wies jeweils auf Lehren hin, die aus diesen Fehlern zu ziehen seien. Hervorragend war auch das von H. Kutzner und A. Rütten (Friedrichshafen) zusammengestellte Schnittseminar, das den Teilnehmern der Veranstaltung Gelegenheit gab, Schnitte vieler seltener Dermatosen zu mikroskopieren.

Die ungewöhnlichste Fortbildungsveranstaltung dieses Sommers fand Ende Juni in Jena und Weimar statt: ein von der Hautklinik Jena und dem Zentrum für Dermatopathologie Freiburg gemeinsam organisiertes Kolloquium mit dem Titel **»Dermatopathology – And Beyond It«.** Der Blick »über die Dermatopathologie hinaus« führte zunächst zur inneren Medizin. Unter den Überschriften »Skin Lesions as Indicators of Internal Malignancy«, »Specific Skin Manifestations of Systemic Disease«, und »Non-Specific Patterns as Indicators of Systemic Disease« wurden Dermatosen diskutiert, die auf das Vorliegen innerer Erkrankungen hinweisen können, wie zum Beispiel das Muir-Torre-Syndrom (A. Rütten, Friedrichshafen), der paraneoplastische Pemphigus (C. Rose, Würzburg), das Erythema nodosum (C. Diaz, Freiburg) und das Sweet-Syndrom (L. Requena, Madrid). W. Weyers (Freiburg) stellte eine 73 Patienten umfassende klinisch-histopathologische Studie über das Erythema anulare centrifugum vor, wobei er den so genannten »superfiziellen Typ« grundsätzlich vom »tiefen Typ« abgrenzte. Während das superfizielle Erythema anulare centrifugum eine spezifische Dermatose darstelle, deren Ursache unklar sei und insbesondere keinen Zusammenhang mit inneren Neoplasien erkennen lasse, lägen bei den meisten Fällen des tiefen Typs Hinweise auf einen Lupus erythematosus vor, so dass der tiefe Typ in der Regel als anuläre Variante des Lupus erythematosus tumidus aufzufassen sei. A. Bernard Ackerman (New York) demonstrierte das breite Spektrum der Hautveränderungen des Lupus erythematosus, der eine einheitliche Erkrankung darstelle, so dass schon eine einzelne kutane Läsion als Manifestation einer Systemkrankheit verstanden werden müsse.

Der zweite Schritt »Beyond It« führte über die Medizin hinaus in die Welt der Kunst und Kultur. Zu diesem Themenbereich gehörten Vorträge über Goethe, Schiller, Hegel und die deutschen Romantiker ebenso wie ein Besuch des Optischen Museums in Jena, eine Stadtführung durch Weimar, ein Besuch des Bauhaus-Museums, ein Konzert im Weimarer Schloss und ein Besuch des nahe Weimar gelegenen Konzentrationslagers Buchenwald. Die Mischung aus Dermatopathologie und Kultur machte das Kolloquium zu einer der interessantesten und anregendsten, ganz sicher aber zur abwechslungsreichsten Fortbildungsveranstaltung dieses Sommers.

Abwechslungsreich, interessant und anregend wird auch eine Fortbildungsveranstaltung sein, die vom 7. bis zum 9. März 2003 in Gießen stattfindet: das von der Gießener Hautklinik und dem Zentrum für Dermatopathologie Freiburg gemeinsam organisierte **7. Gießener Dermatohistologische Kolloquium.** Das Thema der Tagung, **»The Dynamic of Dermatopathology«**, wird aus unterschiedlichen Blickwinkeln beleuchtet: unter dem Titel »Genesis« geht es um die Embryologie der Haut und ihre Relevanz für die Dermatopathologie, unter dem Titel »Pathology in Action« um verschiedene Schritte im Ablauf pathologischer Prozesse wie der Entzündung, der Zellmigration und der Karzinogenese, und unter dem Titel »Lives of Lesions« werden die Entwicklungsstadien zahlreicher entzündlicher und neoplastischer Hautkrankheiten dargestellt. Nähere Informationen zu dieser Veranstaltung finden Sie im Internet unter www.dermpathfreiburg.de. Programme erhalten Sie auf Anfrage von der Universitäts-Hautklinik Gießen oder vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg.

Wenn Sie Fragen oder Anregungen haben, rufen Sie uns an:

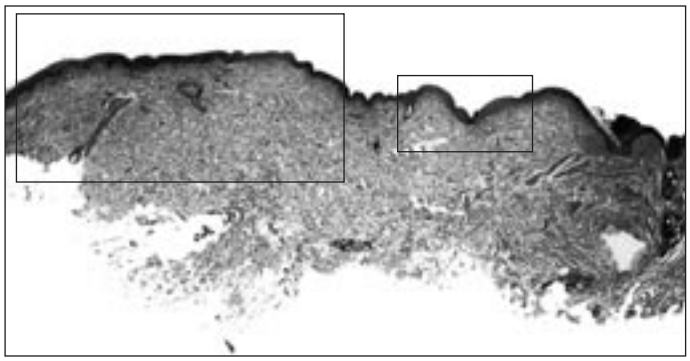
Zentrum für Dermatopathologie Freiburg,
Postfach 1268,
79012 Freiburg,
Tel: 07 61-3 16 25
Fax: 07 61-3 97 72
e-mail: Dermpath.Freiburg@t-online.de

»Dermatopathology – And Beyond It« am 28. bis 30. Juni 2002 in Jena und Weimar: zu den Programmpunkten, die über die Dermatopathologie hinausgingen, zählte auch eine Stadtführung durch Weimar.

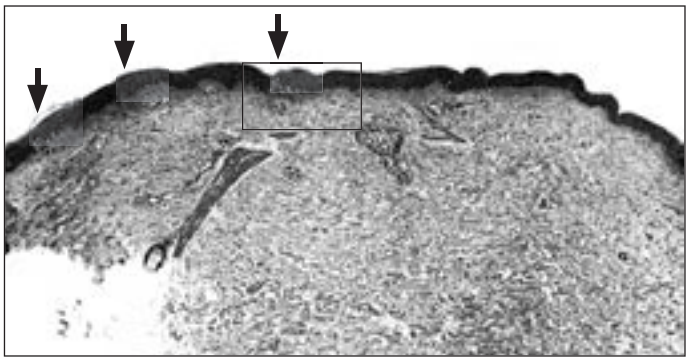
Bilderbuch der Biopsie

Die Größe einer Biopsie sollte von zwei Faktoren abhängig gemacht werden: der Schwierigkeit der Differenzialdiagnose und der Wichtigkeit fokaler Veränderungen für die Diagnose. Will man Erkrankungen voneinander abgrenzen, die sich klinisch ähneln mögen, histopathologisch aber grundverschieden sind, wie zum Beispiel einen anulären Lichen planus von einer anulären Sarkoidose, reicht eine kleine Biopsie in der Regel aus. Bei schwierigeren Differenzialdiagnosen sind dagegen größere Biopsien sinnvoll, um möglichst viele diagnostisch verwertbare Veränderungen zu erfassen. Das gleiche gilt für die Biopsie von Dermatosen, bei denen diagnostisch entscheidende Befunde oft nur fokal vorhanden sind.

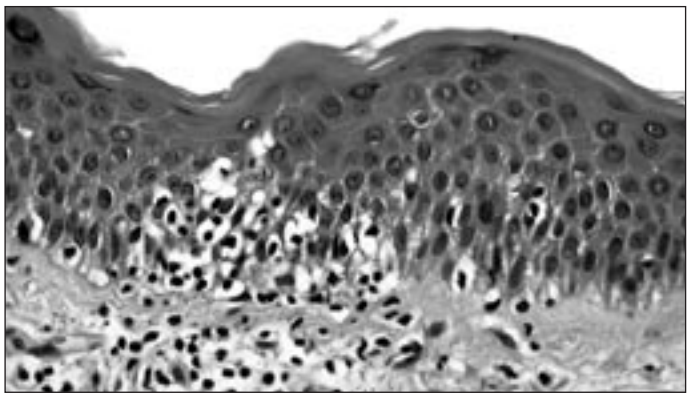
Für gering infiltrierte Patches einer Mykosis fungoides trifft beides zu. Zum einen kann die Abgrenzung von Arzneimittelreaktionen oder spongiotischen Dermatitiden schwierig sein, vor allem bei Überlagerung der Läsionen durch Sekundärveränderungen (zum Beispiel Lichen simplex chronicus bei juckenden Herden; irritative Kontaktdermatitis aufgrund einer erhöhten Empfindlichkeit der vorgeschädigten Haut; allergische Kontaktdermatitis als Folge von Pfropfallergien, die zur Häufigkeit positiver Epicutantest-Reaktionen bei Patienten mit Mykosis fungoides beitragen). Zum anderen ist bei gering infiltrierten Patches der diagnostisch wegweisende Epidermotropismus oft auf kleine Foci beschränkt. Werden diese Bereiche durch die Biopsie nicht erfasst, ist eine verlässliche Diagnose einer Mykosis fungoides nur ausnahmsweise möglich. Werden sie dagegen dargestellt, haben sie große diagnostische Aussagekraft, denn gerade der fokale Charakter der Ansammlungen zahlreicher Lymphozyten in der Epidermis schließt Differenzialdiagnosen wie Kontaktdermatitis oder nummuläre Dermatitis praktisch aus. Bei Verdacht auf das Patch-Stadium einer Mykosis fungoides bzw. eine Parapsoriasis en plaques sollte der Durchmesser der Biopsie daher mindestens 4 mm betragen und um so größer sein, je weniger charakteristisch der Befund klinisch ist.



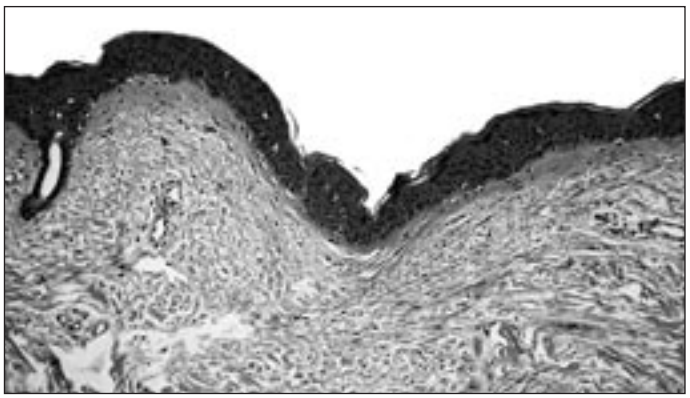
Großes Biopsat mit nur geringem, fokal betontem, superfiziellem Lymphozyteninfiltrat. Klinisch bestand der Verdacht auf eine Parapsoriasis en plaques.



Oberflächliches perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat. Der diagnostisch wegweisende Epidermotropismus ist auf wenige kleine Foci beschränkt (Pfeile).



Zahlreiche Lymphozyten in der Epidermis bei nur geringer Spongiose. Einige Lymphozyten finden sich aufgereiht im Stratum basale. Die Lymphozyten in der Epidermis sind etwas größer als die in der Dermis. All diese Kriterien sprechen für das Patch-Stadium der Mykosis fungoides und damit für die klinische Diagnose einer Parapsoriasis en plaques.



Die diagnostisch entscheidenden histopathologischen Veränderungen sind auf kleine Foci in einer Hälfte des Biopsates beschränkt. Die andere Hälfte zeigt nahezu unveränderte Haut mit nur leichter fokaler Fibrose des Stratum papillare. Am hier gezeigten Ausschnitt des Biopsates wäre eine spezifische Diagnose nicht möglich gewesen.

Der besondere Fall

Assoziation von Mykosis fungoides und lymphomatoider Papulose

vorgestellt von I. Weyers und W. Weyers (Freiburg)

Eine 76jährige Patientin berichtete über eine seit fast 20 Jahren bestehende, leicht juckende, flächenhafte Hautläsion an der linken Mamma. Histopathologisch wurde anfangs eine »chronische lichenoide Dermatitis mit ausgeprägter Papillarkörperfibrose« diagnostiziert, die am ehesten mit dem entzündlichen Stadium eines Lichen sclerosus et atrophicus vereinbar sei, später ein atrophischer Herd einer Parapsoriasis en plaques. Im weiteren Verlauf seien auch Hautveränderungen an Bauch, Unterschenkel und Fuß aufgetreten, die sich unter externer Steroidbehandlung und PUVA-Therapie vorübergehend gebessert hätten, inzwischen jedoch wieder wie zuvor bestünden. Darüber hinaus hätten sich in den letzten Monaten an verschiedenen Stellen kleine rötliche Papeln entwickelt, von denen die meisten wenige Wochen später spontan verschwunden seien. Anhand einer Biopsie aus einer flächenhaften Läsion am Bauch konnte die Diagnose einer Mykosis fungoides im Patch-Stadium bestätigt werden (Biopsie 1). Biopsien von zwei der rötlichen Papeln ergaben jeweils typische Zeichen einer lymphomatoiden Papulose, nämlich ein dichtes superfizielles und tiefes, sich zur Tiefe hin keilförmig verjüngendes Infiltrat mit Beteiligung stark atypischer CD30-positiver Lymphozyten (Biopsie 2).

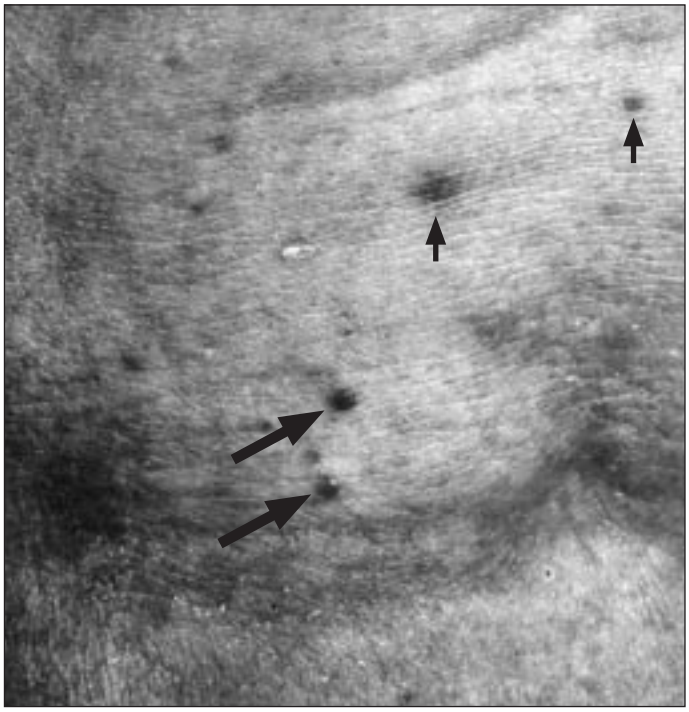
Die Assoziation von lymphomatoider Papulose und Mykosis fungoides ist keine Rarität. Bereits der erste Patient mit klar dokumentierter lymphomatoider Papulose, der 1956 von Dupont et al. geschildert wurde, wies gleichzeitig Veränderungen einer Mykosis fungoides auf, nämlich *»scharf begrenzte, aber nicht infiltrierte erythemato-squamöse Patches mit einem Durchmesser von 1 bis 6 cm,«* die über Jahre hinweg unverändert bestehen blieben. Im Vordergrund standen jedoch zahlreiche rote, bis erbsgroße Papeln, die sich in Schüben entwickelten, langsam an Größe zunahmen, teilweise ulzerierten, aber immer spontan abheilten. Trotz dieses gutartigen Verlaufs boten die Papeln histopathologisch das Bild eines malignen Lymphoms: dem Infiltrat gehörten zahlreiche große Zellen mit ausgeprägten Kernatypien und Mitosen an.

Die auffallende Diskrepanz zwischen gutartigem Verlauf und maligne erscheinender Zytologie machte die lymphomatoide Papulose rasch bekannt. Ihre Einordnung blieb indes lange umstritten. Einige Autoren betrachteten sie als Variante der Pityriasis lichenoides, die ebenfalls mit kleinen, manchmal ulzerierenden Papeln einhergeht und histopathologisch eine ähnliche Infiltratverteilung zeigt. Andere sahen in der lymphomatoiden Papulose eine eigenständige entzündliche Dermatose, die ein malignes Lymphom simuliere und daher der Gruppe der Pseudolymphome zuzurechnen sei. Die Einordnung als Pseudolymphom schlug sich auch im 1968 von Macaulay geprägten Namen »lymphomatoide« Papulose nieder.

In den 90er Jahren setzte sich dann die Auffassung durch, die lymphomatoide Papulose sei ein authentisches malignes Lymphom mit besonders gutartigem Verlauf. Dieser Interpretation lagen mehrere Beobachtungen zugrunde. Zum einen wurden CD30-positive Lymphome als eine Gruppe mit besonders guter Prognose charakterisiert und die lymphomatoide Papulose als Variante am prognostisch günstigen Ende des Spektrums dieser Lymphome eingeordnet. Zum anderen wurde der histopathologische Eindruck eines malignen Infiltrates durch die Ergebnisse immunhistochemischer und molekularer Untersuchungen gestützt. Die atypischen Infiltratzellen erwiesen sich teilweise als aneuploid und zeigten Verluste von Antigen-Expressionen, die für hochmaligne T-Zell-Lymphome charakteristisch sind (z.B. Verlust von CD2, CD3 oder CD5). In einem hohen Prozentsatz der Läsionen ließen sich monoklonale Zellpopulationen nachweisen. Zum dritten wurden bei vielen Patienten mit lymphomatoider Papulose zum Zeitpunkt der Diagnose oder im weiteren Verlauf andere T-Zell-Lymphome festgestellt, vom Morbus Hodgkin (bzw. einem Hodgkin-ähnlichen Bild) über das großzellig-anaplastische T-Zell-Lymphom bis hin zur Mykosis fungoides.

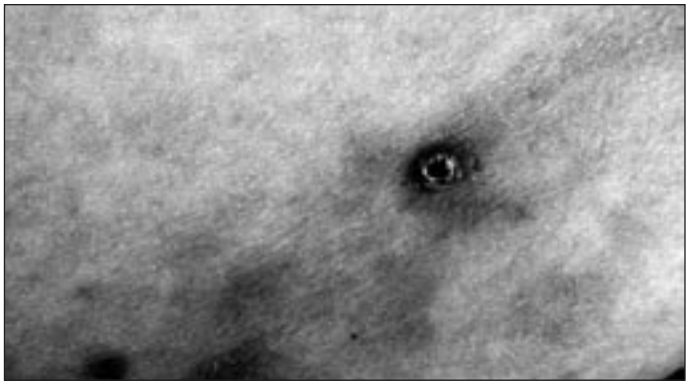
Vor dem Hintergrund der Assoziation mit anderen Lymphomen wurde versucht, morphologische Unterformen der lymphomatoiden Papulose zu charakterisieren, anhand derer eine prognostische Aussage möglich wäre. 1985 teilte Willemze die lymphomatoide Papulose in zwei Gruppen ein: (1) Typ A-Läsionen mit einem tief reichenden, keilförmigen Infiltrat aus eosinophilen und neutrophilen Granulozyten, kleinen Lymphozyten sowie großen, teilweise bizarr konfigurierten Lymphozyten mit eosinophilem Zytoplasma und reichlich Mitosefiguren und (2) Typ B-Läsionen mit einem bandförmigen oder nodulären, epidermotropen, recht monomorphen Infiltrat aus Lymphozyten mit cerebriformen Kernen, die morphologisch den atypischen Lymphozyten der Mycosis fungoides entsprachen. Die Ein-

Unterschiedliche Läsionen einer Mykosis fungoides: ein erythemato-squamöser Plaque an der Fußinnenseite und ein unscharf begrenzter, leicht schuppender Patch an der Wade (großer Pfeil). Oberhalb des Patches sieht man eine rupiaartige Papel einer lymphomatoiden Papulose (kleiner Pfeil).



Mehrere kleine, rote, kuppelförmig vorgewölbte Papeln einer lymphomatoiden Papulose in der rechten Kniekehle (große Pfeile). Die Papeln befinden sich in einem frühen Entwicklungsstadium. Darüber sieht man runde Hyperpigmentierungen, die bereits abheilten Läsionen entsprechen (kleine Pfeile).

Atrophischer Patch einer Mykosis fungoides an der linken Mamma: das Bild entspricht der so genannten »Poikilodermia vasculare atrophicans«.

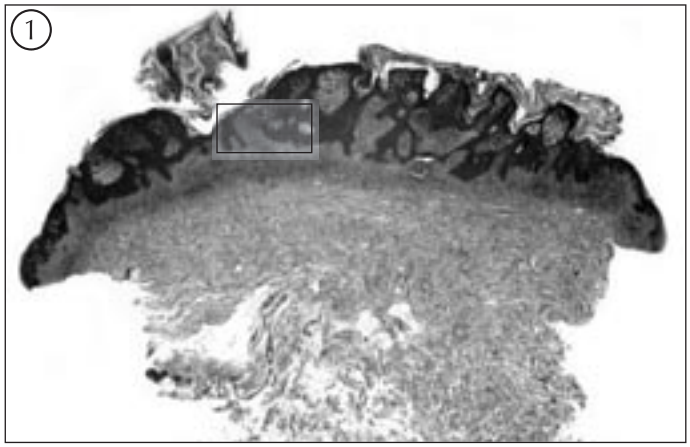


Rupiaartige Papel einer lymphomatoiden Papulose am Unterbauch. In der Nachbarschaft runde Hyperpigmentierungen als Residuen abgeheilter Läsionen.

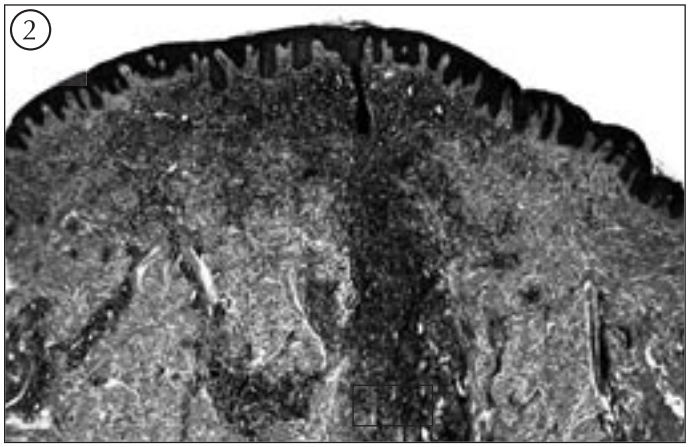
teilung erwies sich jedoch als artefiziell, da in der gleichen Läsion häufig beide Typen atypischer Zellen anzutreffen sind und viele Patienten Läsionen aufweisen, die teils als Typ A, teils als Typ B zu klassifizieren wären. Zudem erlaubt die Einteilung keine Rückschlüsse bezüglich der Entwicklung anderer Lymphomtypen. So zeigten in einer Untersuchung von 15 Patienten mit Mycosis fungoides-assoziierter lymphomatoider Papulose fünf Biopsien eine Dominanz von Typ-A-Zellen, sechs Biopsien eine Dominanz von Typ-B-Zellen und weitere sechs Biopsien ein Mischbild beider Typen. Auch bei der hier geschilderten Patientin lagen in den Läsionen der lymphomatoiden Papulose vorwiegend Typ-A-Zellen und nicht die Mycosis fungoides-ähnlichen Typ-B-Zellen vor.

Die Angaben über die Häufigkeit einer Assoziation der lymphomatoiden Papulose mit anderen Lymphomen schwanken stark und liegen meist bei etwa 10%. Für die Mykosis fungoides wurden in einer kürzlich publizierten Arbeit jedoch sehr viel höhere Zahlen genannt: von 48 Patienten mit lymphomatoider Papulose, die an der University of California in San Francisco seit 1971 betreut wurden, wiesen 22 zusätzlich Zeichen einer Mykosis fungoides auf, also 45,8%. Diese Häufigkeit spricht gegen eine zufällige Assoziation und auch gegen die Annahme lockerer pathogenetischer Beziehungen, sondern für die Einordnung beider Krankheitsbilder als Varianten des gleichen Prozesses. Tatsächlich sind auch im Patch- und Plaque-Stadium der Mykosis fungoides häufig einige CD30-positive Zellen im Infiltrat nachweisbar und können in Einzelfällen sogar dominieren. Zudem wurden in lymphomatoiden Papeln und Mykosis fungoides-typischen Läsionen derselben Patienten wiederholt identische Zellklone nachgewiesen.

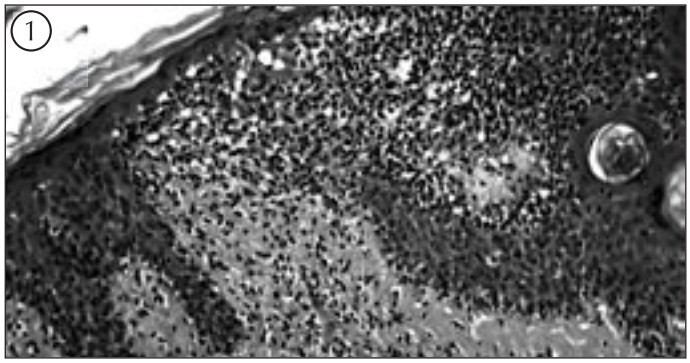
Die lymphomatoide Papulose kann demnach mit gleichem Recht als Variante der Mykosis fungoides gelten wie die Mykosis fungoides d'emblée, das Sézary-Syndrom oder die Parapsoria-



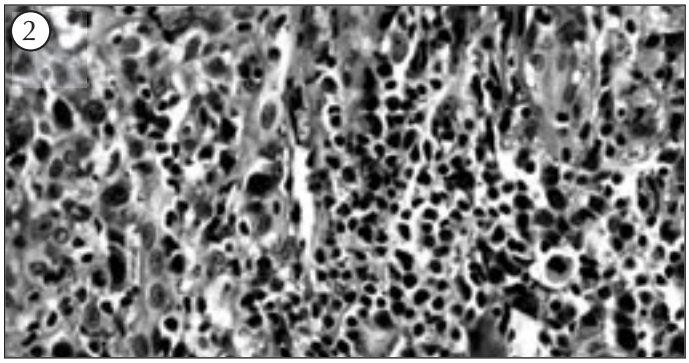
Die Biopsie aus einem leicht infiltrierten Plaque am Bauch zeigt ein für die Mykosis fungoides typisches Bild: ein superfizielles, bandförmiges Lymphozyteninfiltrat, assoziiert mit psoriasiformer Epidermishyperplasie und diskreter Spongiose.



Die Biopsie aus einer kleinen Papel zeigt ein für die lymphomatoide Papulose typisches Bild: ein recht scharf begrenztes, superfizielles und tiefes, keilförmig konfiguriertes Lymphozyteninfiltrat.



Das Kollagen im Stratum papillare ist vergröbert, und in der Epidermis finden sich massenhaft Lymphozyten bei nur geringer Spongiose. Die Lymphozyten sind überwiegend klein und monomorph.



Dem Infiltrat gehören neben kleinen Lymphozyten und einigen eosinophilen Granulozyten auch zahlreiche stark atypische Zellen mit bizarr konfigurierten Kernen und reichlich Zytoplasma an.

sis en plaques. Morphologische und genotypische Gemeinsamkeiten, Assoziationen und Übergänge der Krankheitsbilder ineinander sprechen für die prinzipielle Identität des pathologischen Prozesses. Andererseits liegen jedoch so viele Unterschiede in bezug auf Morphologie und Verlauf vor, dass eine gesonderte Benennung und Behandlung dieser Varianten sinnvoll ist, wie dies ja auch für die Varianten vieler entzündlicher Dermatosen gilt, von der Psoriasis (z.B. chronisch-stationäre Psoriasis, Psoriasis guttata, Psoriasis pustulosa generalisata, Acrodermatitis continua suppurativa) bis hin zum Lupus erythematosus (z.B. chronisch-diskoider Lupus erythematosus, Lupus erythematosus tumidus, Lupus profundus). Und ebenso wie bei diesen Dermatosen sind die Ursachen, die für die unterschiedlichen Manifestationen und Verlaufsformen verantwortlich sind, völlig unbekannt.

Die Prognose des Patch-Stadiums der Mykosis fungoides ist ebenso günstig wie die der lymphomatoiden Papulose. Dementsprechend haben auch Patienten mit einer Kombination beider Krankheitsbilder eine gute Prognose. Eine Tumorprogression ist äußerst selten; in der erwähnten Studie von 15 Patienten mit Mykosis fungoides-assoziierter lymphomatoider Papulose gab es nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren keinen Todesfall. Angesichts des undramatischen Verlaufes kann die Therapie den Erfordernissen des Einzelfalles angepasst werden. Bei der hier geschilderten Patientin erfolgte zunächst eine erneute PUVA-Therapie, die jedoch weder zu einer nachhaltigen Besserung der Patches führte, noch die Entwicklung neuer Läsionen der lymphomatoiden Papulose unterdrücken konnte. Im weiteren Verlauf wurden die Patches mit einer Steroid-Intervall-Therapie behandelt, während die gelegentlich auftretenden Papeln entweder unbehandelt blieben oder kryotherapeutisch behandelt wurden. Unter dieser blanden Therapie blieb der Befund über sechs Jahre hinweg bis heute stabil.

Literatur:

Dupont A, Thulliez A, Brosens M. Reticulose histio-monocytaire et mycosis fongoide remarques a propos de quatre observations. Arch Belg Dermatol Syphilol 1956; 12: 263–272.

Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing self-healing eruption, clinically benign, histologically malignant. Arch Dermatol 1968; 97: 23–30.

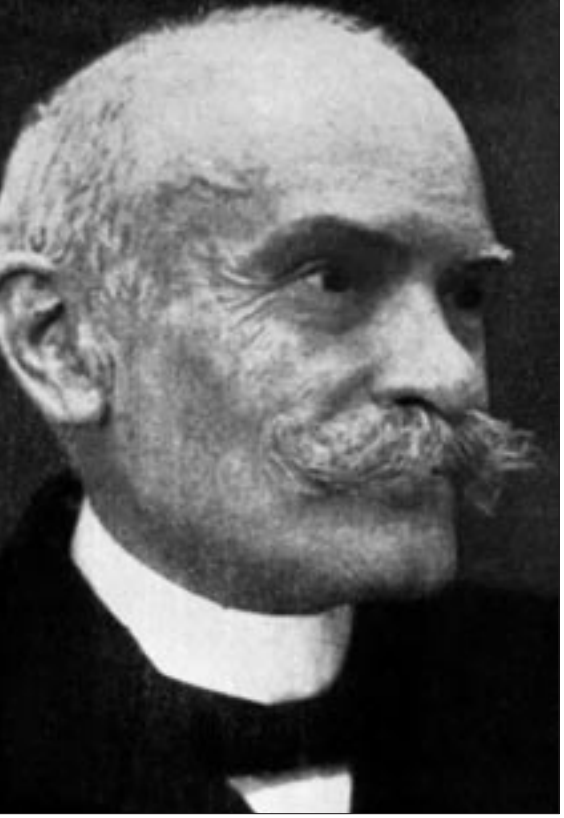
Willemze R. Lymphomatoid papulosis. Dermatol Clin 1985; 3: 735–747.

Chott A, Vonderheid EC, Olbricht S, Miao NN, Balk SP, Kadin ME. The same dominant T cell clone is present in multiple regressing skin lesions and associated T cell lymphomas of patients with lymphomatoid papulosis. J Invest Dermatol 1996; 106: 696–700.

Basarab T, Fraser-Andrews EA, Orchard G, Whittaker S, Russell-Jones R. Lymphomatoid papulosis in association with mycosis fungoides: a study of 15 cases. Br J Dermatol 1998; 139: 630–638.

Zackheim HS, Vonderheid EC, Ramsey DL, LeBoit PE, Rothfleisch J, Kashani-Sabet M. Relative frequency of various forms of primary cutaneous lymphomas. J Am Acad Dermatol 2000; 43: 793–796.

Wu H, Telang GH, Lessin SR, Vonderheid EC. Mycosis fungoides with CD30-positive cells in the epidermis. Am J Dermatopathol 2000; 22: 212–216.



Louis Brocq (1856 – 1928)

Memories

Parapsoriasis en plaques – 100 Jahre

Vor einhundert Jahren wurde ein Begriff in die medizinische Terminologie eingeführt, der umstritten blieb wie kaum ein anderer: der Begriff »Parapsoriasis«. Sein Begründer war der Franzose Louis Brocq, einer der einflussreichsten Dermatologen seiner Zeit. Im Jahre 1856 in Laroque-Thimbault, einem kleinen Städtchen in Südfrankreich, geboren, ging Brocq zum Studium der Medizin nach Paris, wo er den Rest seines Lebens verbrachte. Seine dermatologische Ausbildung erhielt er unter Emile Vidal und Ernest Besnier. Im Jahre 1885 publizierte er seine erste bedeutende Arbeit, eine Studie über narbenbildende Alopezien, die er als »Pseudopelade« von der in Frankreich als »Pelade« bezeichneten Alopecia areata abgrenzte. Ein Jahr später wurde Brocq in den Ärztestab der Pariser Krankenhäuser aufgenommen. 1888 beschrieb er mehrere Fälle von Dermatitis herpetiformis unter der Bezeichnung »dermatite polymorphe prurigineuse«, und 1890 betraute ihn Charles Quinquaud mit einer Vorlesungsreihe, die so erfolgreich war, dass er sie auf Druck dienstälterer Kollegen wieder einstellen musste.

Eine eigene Abteilung am Hôpital Saint-Louis blieb Brocq zunächst versagt. 1891 wechselte er an das alte Krankenhaus La Rochefoucauld, fünf Jahre später an das Hôpital Broca. Während dieser Zeit gab er 1894 die erste Beschreibung des fixen Arzneiexanthems, publizierte im Jahre 1900 eine 200seitige Monographie über das »Ekzem«, gab zwischen 1900 und 1902 zusammen mit Besnier und Jacquet das vierbändige Lehrbuch »La Pratique Dermatologique« heraus, charakterisierte 1902 die bullöse kongenitale ichthyosiforme Erythrodermie und die Krankheitsgruppe der »Parapsoriasis« und organisierte ab 1903 zusammen mit Georges Thibierge Grundlagenkurse in Dermatologie und Venerologie. 1905 kehrte Brocq an das Hôpital Saint-Louis zurück, wo ihm eine eigene Abteilung übertragen wurde. Zwei Jahre später erschien sein zweibändiges Lehrbuch »Traité élémentaire de dermatologie pratique«, und ab 1908 organisierte Brocq in Paris jährliche dermatovenereologische Fortbildungsveranstaltungen, die von Ärzten aus dem In- und Ausland besucht wurden. 1913 beschrieb er das Angiolupoid, eine Variante der Sarkoidose. Obwohl Brocq unter schwerem Asthma litt, blieb er auch nach seiner Pensionierung im Jahre 1921 wissenschaftlich aktiv; seine letzten Arbeiten publizierte er kurz vor seinem Tode im Jahre 1928.

Brocq war in erster Linie Kliniker, der eine gute Beobachtungsgabe mit einem hervorragenden Gedächtnis und einer genauen Kenntnis der Literatur verband. Dies befähigte ihn, bisher nicht klassifizierte Krankheitsbilder zu charakterisieren, wie zum Beispiel die Parapsoriasis en plaques, die er 1897 unter dem Namen »Érythrodermies pityriasiques en plaques disséminées« beschrieb. Nach Brocq war die Erkrankung gekennzeichnet *»1. durch das nahezu völlige oder völlige Fehlen von Juckreiz; 2. durch eine sehr langsame Evolution; 3. durch die Disposition zu umschriebenen, recht scharf begrenzten, locker über das Integument verteilten Plaques mit einem Durchmesser von durchschnittlich 2 bis 6cm; 4. durch das praktisch vollständige Fehlen einer Infiltration der Dermis; 5. durch eine blasse, etwas rosafarbene Rötung; 6. durch eine feine pityriasiforme Schuppung.«*

Mit diesen knappen Worten hatte Brocq das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung prägnant umrissen und von anderen, ähnlichen Dermatosen abgegrenzt. Zu den Differenzialdiagnosen zählte Brocq die Parakeratosis variegata, eine 1890 von Unna, Santi und Pollitzer beschriebene chronische Dermatose, die durch disseminierte, nur leicht infiltrierte, lichenoide Papeln gekennzeichnet war, zwischen denen häufig kleine Inseln normaler Haut erhalten blieben. Eine weitere Differenzialdiagnose war die Pityriasis lichenoides, die 1894 von Joseph Jadassohn als generalisierte Eruption kleiner, rötlicher, von feinen Schuppen bedeckter Papeln beschrieben worden war. Diese in kurzer zeitlicher Abfolge charakterisierten Krankheitsbilder waren einander so ähnlich, dass sie 1901 von Thomas Colcott Fox und John MacLeod unter dem Namen »resistant maculo-papular scaly erythrodermias« zusammengefasst wurden. Der neue Oberbegriff diente jedoch allein differenzialdiagnostischen Zwecken: er sollte die Gemeinsamkeiten der genannten Dermatosen hervorheben, stellte zwischen ihnen aber keine Beziehungen her.

Letzteres tat vor genau 100 Jahren Louis Brocq in seinem Artikel über die Parapsoriasis (Ann Dermatol Syphiligraph, 4. ser., 3: 433 – 468). Als guter Kliniker war er sich der Gemeinsamkeiten von Parapsoriasis en plaques, Parakeratosis variegata und Pityriasis lichenoides bewusst, nämlich *»1. der geringen oder fehlenden Infiltration der Haut; 2. des geringen oder fehlenden Juckreizes; 3. der sehr langsamen Evolution; 4. der geringen Rückbildungstendenz.«* Anhand mehrerer Fallberichte wies er gleichzeitig auf Unterschiede hin, durch die sich typische Fälle der genannten Dermatosen voneinander abgrenzen ließen. Darüber hinaus schilderte er auch Fälle, die nur schwer einzuordnen wa-

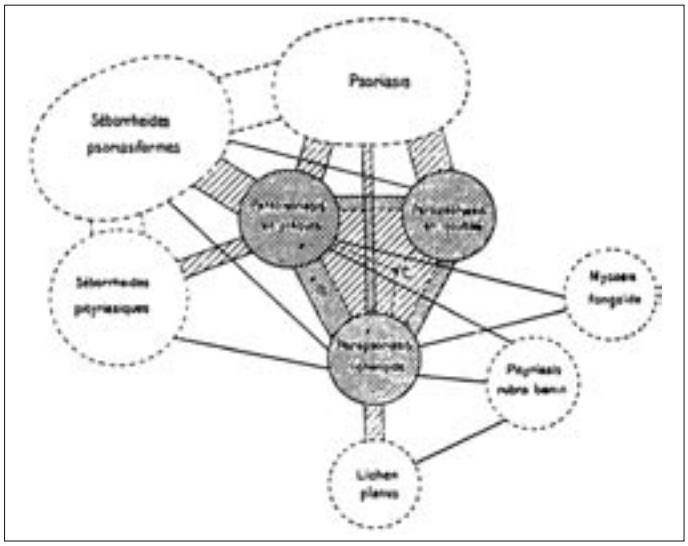
ren, da sie entweder Zeichen einer Parapsoriasis en plaques und einer Parakeratosis variegata oder Zeichen aller drei Dermatosen auf sich vereinigten. Bis zu diesem Punkt präsentierte sich Brocq als scharfer Beobachter, dann jedoch verließ er das Gebiet, auf dem seine Stärken lagen, und begab sich auf den Pfad der Spekulation. *»Wir glauben,«* so schrieb er, *»dass es nosologisch in der Kette krankhafter Erscheinungen oder echter Krankheitsentitäten keine Lücke gibt. In der Botanik und der Zoologie gibt es keine Leerräume in der Abfolge der Organismen. Wenn heute ein Leerraum existiert, hat er früher nicht bestanden, und man findet in der Paläontologie die Spuren ausgestorbener Spezies. In gleicher Weise ist jedes Krankheitsbild ... mit benachbarten Affektionen durch eine Serie von Übergangsstufen verbunden.«*

Brocq wählte den Begriff »Parapsoriasis«, um hervorzuheben, *»dass diese Dermatosen tatsächlich mit der Psoriasis verwandt sind, aber nicht als einfache Varianten dieser Affektion verstanden werden können. Wir haben gefunden ..., dass manche Fälle eine frappante Ähnlichkeit mit dem Lichen ruber aufweisen und deshalb auch als ‚Paralichen' bezeichnet werden könnten ... Wenn man aber die gesamte Gruppe betrachtet, kann man ohne Zögern feststellen, dass die Mehrheit der Varianten vornehmlich eine Affinität zur Psoriasis und den Seborrhoiden aufweist: wir ziehen daher als Oberbegriff das Wort Parapsoriasis dem Wort Paralichen vor.«*

So wurde gemäß der Brocq'schen Nomenklatur die »Érythrodermies pityriasiques en plaques disséminées« zur »Parapsoriasis en plaques«, die Parakeratosis variegata zur »Parapsoriasis lichenoides« und die Pityriasis lichenoides zur »Parapsoriasis en gouttes«. Diese drei Begriffe waren die Eckpunkte eines Dreiecks, mit dem Brocq die Beziehungen unterschiedlicher Dermatosen zueinander grafisch verdeutlichen wollte. *»Die drei Eckpunkte sind durch Übergangsformen eng miteinander verbunden. Unser Fall IX ist zum Beispiel als B klassifiziert, näher an der Parapsoriasis en plaques als an der Parapsoriasis lichenoides, aber auf einem breiten Band, das diese Hauptvarianten miteinander verbindet. Unser Fall X ist als C klassifiziert, im Innern des Dreiecks, ungefähr gleich weit von der Parapsoriasis en gouttes und der Parapsoriasis lichenoides entfernt, dagegen etwas weiter von der Parapsoriasis en plaques. Wie man an diesen Beispielen sieht, ist nichts einfacher, als anhand dieser Methode die diversen unklaren oder vermischten klinischen Fälle gemäß ihrer Affinität zu den drei von uns beschriebenen großen Varianten zu klassifizieren.«* Die Varianten wurden ihrerseits wieder mit anderen Dermatosen in Beziehung gesetzt (die Parapsoriasis lichenoides vor allem mit dem Lichen planus, die Parapsoriasis en gouttes mit der Psoriasis und die Parapsoriasis en plaques mit der Psoriasis und den »psoriasiformen Seborrhoiden«), und so war es ein Leichtes, jedem beliebigen Krankheitsbild einen Punkt in der »Grafik der Parapsoriasis« zuzuordnen.

Brocqs dermatologisches Beziehungsgeflecht, das er selbst als eine »philosophische Sichtweise« bezeichnete, hatte alle Vor- und Nachteile der bereits überwunden geglaubten Naturphilosophie. Es war einfach, wurde aber der komplizierten Wirklichkeit in keiner Form gerecht. Es bot Lösungen an, die aber nichts als Scheinlösungen waren. Wohl blieb das philosophische Koordinatensystem bei keinem diagnostischen Problem die Antwort schuldig, doch die vordergründigen Antworten des Brocq'schen Systems behinderten den Versuch, zum wahren Wesen einer Krankheit vorzudringen, da sie jeder zufälligen klinischen Abweichung Rechnung trugen. So dauerte es Jahrzehnte, bis die Pityriasis lichenoides klar von der Parapsoriasis en plaques und der Parakeratosis variegata abgegrenzt wurde, und die Beziehungen der beiden letztgenannten Krankheitsbilder zueinander und vor allem zur Mykosis fungoides sind teilweise noch heute umstritten.

Die Ähnlichkeit dieser beiden »Varianten« der Parapsoriasis mit der Mykosis fungoides hatte bereits Brocq hervorgehoben. In bezug auf die Parakeratosis variegata schrieb er, dass sie *»besonders die Mykosis fungoides simuliert, die sich durch die stärkere Infiltration, subjektive Symptome und histologische Veränderungen unterscheidet,«* und bei der Besprechung der Parapsoriasis en plaques wies er auf *»objektive Ähnlichkeiten ... besonders mit dem Anfangsstadium der Mykosis fungoides«* hin, das lediglich durch den gewöhnlich vorhandenen Juckreiz und eine stärkere Infiltration der Dermis abzugrenzen sei. Schon bald nach Brocqs Arbeit aus dem Jahre 1902 häuften sich jedoch Berichte über Fälle von ansonsten typischer Parapsoriasis en plaques, die mit juckenden, leicht infiltrierten Herden einhergingen, und über Fälle von Mykosis fungoides, bei denen der Juckreiz fehlte und die Herde keine nennenswerte Infiltration aufwiesen. Das gleiche Schicksal widerfuhr anderen Kriterien, die zur Differenzierung von Parapsoriasis und früher Mykosis fungoides herangezogen wurden. So hieß es zum Beispiel, die Parapsoriasis en plaques zeige im Un-



»Grafik der Parapsoriasis« aus Brocqs Artikel aus dem Jahre 1902. Die Striche und Balken bezeichnen mehr oder weniger starke Beziehungen zwischen Krankheitsbildern, die Buchstaben B und C die Punkte, an denen nach Ansicht Brocqs die Befunde zweier Patienten in dieses Beziehungsgeflecht einzuordnen waren.

terschied zur Mykosis fungoides keine Neigung zu vorübergehenden Remissionen oder zu einer zentralen Abheilung mit Ausbildung anulärer Herde. Dem standen bald Berichte über Patienten mit Parapsoriasis bzw. Mykosis fungoides gegenüber, die in bezug auf Morphologie und Verlauf jeweils die für die andere Diagnose postulierten Kriterien erfüllten. Auch histopathologische Abgrenzungskriterien erwiesen sich als fadenscheinig. Im Jahre 1936 beschrieb Achille Civatte, ein Schüler Brocqs, bei der Parapsoriasis en plaques Veränderungen, die zuvor als diagnostisch für die Mykosis fungoides gegolten hatten, darunter auch die zunächst von Darier beschriebenen intraepidermalen Kollektionen großer Lymphozyten, die später als »Pautrier'sche Mikroabszesse« bezeichnet wurden. Und schließlich wurde immer wieder über Patienten mit Parapsoriasis en plaques berichtet, die nach einem ereignislosen Verlauf von über 20 Jahren plötzlich Plaques und Tumoren einer Mykosis fungoides entwickelten. Nach einer Analyse der gesamten Literatur kam der Amerikaner Harry Keil 1938 zu dem Schluss, die Parapsoriasis en plaques und die Parakeratosis variegata seien *»wahrscheinlich Phasen einer einzigen Krankheit, die in der großen Mehrheit der Fälle in einer Mykosis fungoides endet.«* In diese Aussage wurden andere Varianten, die inzwischen unter Namen wie »Xantho-erythroderma perstans« und »retiforme Parapsoriasis« beschrieben worden waren, ausdrücklich mit einbezogen (Arch Derm Syph 1938; 37: 465 – 494 u. 38: 545 – 554).

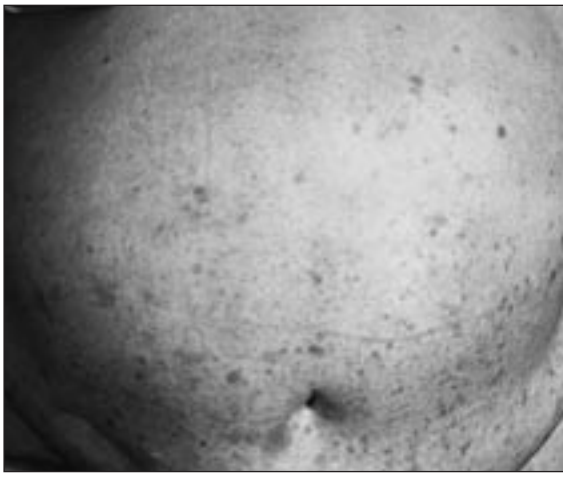
Im Jahre 1953 machte der damalige Leiter der Pariser Hautklinik, Robert Degos, als erster eine Unterscheidung zwischen großherdiger und kleinherdiger Parapsoriasis en plaques, die in der Folgezeit von anderen Autoren übernommen wurde. Nur die großherdige Form, so hieß es, könne in eine Mykosis fungoides »übergehen«, und auch dies nur in wenigen Fällen, während die kleinherdige Parapsoriasis en plaques völlig gutartig sei und keinerlei Beziehung zur Mykosis fungoides aufweise. Die Abgrenzung zwischen groß- und kleinherdiger Parapsoriasis blieb jedoch vage (wie dies immer der Fall ist, wenn man stetige Größen zum zentralen Kriterium für grundsätzliche Unterscheidungen macht). Zwar wurde der Durchmesser der Effloreszenzen für die kleinherdige Form mit weniger als 5 cm und für die großherdige Form mit 10 cm angegeben, aber bei vielen Läsionen liegt der Durchmesser im Zwischenbereich, und nicht wenige Patienten weisen sowohl große als auch kleine Herde auf. Weitere klinische Unterscheidungsmerkmale gibt es nicht, weder in bezug auf morphologische Attribute wie Infiltrationsgrad oder Schuppung noch in bezug auf die Verteilung der Effloreszenzen.

Darüber hinaus weisen groß- und kleinherdige Parapsoriasis en plaques die gleichen histopathologischen Veränderungen auf (Am J Dermatopathol 1992; 14: 518 – 530). In einer Zeit, in der das histopathologische Bild des Patch-Stadiums der Mykosis fungoides als völlig uncharakteristisch galt, wurde dieser Gemeinsamkeit keine Bedeutung beigemessen. Ende der 70er Jahre wurden jedoch Kriterien für die histopathologische Diagnose des Patch-Stadiums der Mykosis fungoides beschrieben, die sich als sehr zuverlässig erwiesen und bei der Parapsoriasis en plaques regelmäßig nachweisbar waren. Dies führte zur Schlussfolgerung, dass *»Namen wie Parapsoriasis en plaques, Poikiloderma vasculare und Parakeratosis variegata einfach beschreibende Begriffe für verschiedene Typen später Patch-Läsionen der Mykosis fungoides sind«* (Am J Dermatopathol 1979; 1: 5 – 26). Für ein Kontinuum zwischen kleinherdiger und großherdiger Parapsoriasis en plaques sprechen ferner die Ergebnisse molekularer Untersuchungen, in denen monoklonale Infiltrate

bei beiden Varianten in Hautläsionen und im peripheren Blut in etwa gleicher Häufigkeit nachgewiesen wurden (J Pathol 2002; 197: 348 – 354).

Im Jahre 1938 stellte Harry Keil in seinem Artikel über die Parapsoriasis en plaques folgende Fragen: *»Geht eine präfungoide Mykosis fungoides stets in das Stadium infiltrierter Plaques und Tumoren über?«* Und: *»Gibt es Fälle der Erkrankung im Anfangsstadium, in denen die kutanen Läsionen viele Jahre lang unverändert bestehen bleiben ...?«* Die damals von Keil noch zurückhaltend geäußerte Vermutung, die Mykosis fungoides könne über Jahre hinweg – und manchmal für immer – im Stadium einer Parapsoriasis en plaques verbleiben, kann heute als gesichert gelten. Tatsächlich stellen diese Fälle die Regel dar, während eine Progredienz zu Plaques und Tumoren die Ausnahme bleibt.

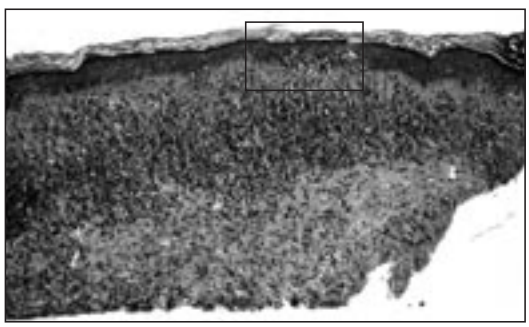
Plaques und Tumoren sowie große und kleine, psoriasiforme und atrophische, ovale und retikulär angeordnete Patches sind aber nichts als unterschiedliche Manifestationen der gleichen Erkrankung – so verschieden wie die Manifestationen der Psoriasis, die von isolierten schuppenden Papeln bis hin zu unzähligen Pusteln reichen. Zwischen den vielfältigen Manifestationen der Mykosis fungoides sind alle Übergangsformen möglich, wie dies Brocq vor 100 Jahren erfasst und in seiner »Grafik der Parapsoriasis« angedeutet hat. Ansonsten aber irrte Brocq: Dermatosen sind keineswegs unscharf begrenzte Reaktionsmuster, die fließend ineinander übergehen können. Sie sind spezifische Erkrankungen – mit ihrer eigenen Ursache, ihren eigenen Strukturveränderungen und ihrem eigenen Verlauf – und als solche grundsätzlich voneinander zu trennen. Mit der Pityriasis lichenoides, der Psoriasis oder dem Lichen planus haben die unterschiedlichen Manifestationen der Mykosis fungoides trotz mancher vordergründigen Ähnlichkeit nichts zu tun.

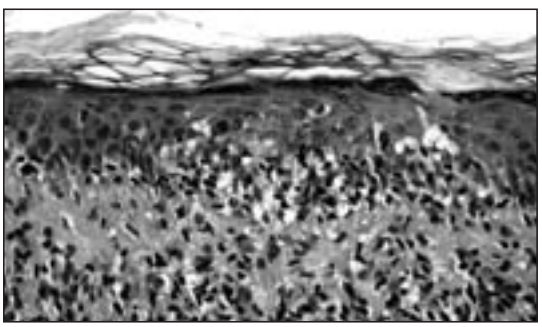


Zwei weitere klinische Bilder der auf Seite 2 dargestellten Patientin zeigen disseminierte, teilweise konfluierende und anulär arrangierte Papeln.

Das ist es!

Es handelt sich um eine papulöse Variante der Mykosis fungoides. Anhand des klinischen Bildes allein ist die Diagnose kaum zu stellen. Zu selten ist dieses Erscheinungsbild der Mykosis fungoides, als dass es unmittelbar in die Differenzialdiagnose papulöser Hautausschläge einbezogen würde. Viel eher wäre an einen disseminierten Lichen planus, eine Pityriasis lichenoides chronica oder ein papulöses Arzneimittelexanthem zu denken. Zur Diagnose einer Mykosis fungoides passen jedoch das Nebeneinander von deutlich infiltrierten lichenoiden Papeln und etwas größeren, kaum infiltrierten Patches, das Fehlen einer nennenswerten Schuppung und die fokale Konfluenz der Effloreszenzen, die sich in einer angedeuteten netzartigen Konfiguration niederschlägt. Das Auftreten lichenoider Papeln in netzförmiger Anordnung gilt als Erkennungsmerkmal einer Variante der Mykosis fungoides, die zuerst im Jahre 1890 von Unna, Santi und Pollitzer unter dem Namen »Parakeratosis variegata« beschrieben wurde. Die klinischen Bilder stammen von einer 68jährigen Patientin, die über seit Jahren bestehende und langsam zunehmende, leicht juckende Hautveränderungen klagte. Histopathologisch fanden sich in mehreren Biopsaten typische Veränderungen einer Mykosis fungoides im Patch- bzw. frühen Plaque-Stadium. Das ungewöhnliche klinische Erscheinungsbild macht deutlich, warum es Louis Brocq vor 100 Jahren nicht gelang, papulöse Manifestationen der Mykosis fungoides von Erkrankungen wie dem Lichen planus und der Pityriasis lichenoides abzugrenzen.





Der histopathologische Befund ist charakteristisch für eine Mykosis fungoides: man sieht ein dichtes, bandförmiges Lymphozyteninfiltrat, das an verschiedenen Stellen auf die Epidermis übergreift. In diesen Bereichen finden sich viele Lymphozyten in der Epidermis bei nur sehr geringer Spongiose.

Für Sie referiert

An der Universitäts-Hautklinik Heidelberg wurde die **Klonalität des Infiltrates bei »frühen« Formen der Mykosis fungoides** mittels der besonders sensiblen und spezifischen T-Zell-Rezeptor-Gamma-Ketten-PCR-Gen-Scan-Analyse untersucht. In läsionaler Haut wurde ein monoklonales Infiltrat in etwa einem Fünftel der Fälle von Parapsoriasis en plaques (n = 27) und in zwei Dritteln der Fälle von »früher Mykosis fungoides« (n = 14) festgestellt (wobei offen blieb, welche Kriterien für die Unterscheidung dieser Krankheitsbilder herangezogen wurden). Bei der kleinherdigen Parapsoriasis en plaques war ein intraläsionales monoklonales Infiltrat in 2 von 6 Fällen, bei der großherdigen in 3 von 14 Fällen nachweisbar. Im peripheren Blut ließen sich bei kleinherdiger und großherdiger Parapsoriasis en plaques sowie bei »früher Mykosis fungoides« monoklonale Lymphozytenpopulationen in etwa gleicher Häufigkeit nachweisen; die Detektionsrate lag bei ca. 10 bis 30 %. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass bei kutanen T-Zell-Lymphomen monoklonale Infiltrate bereits in frühen Stadien nachweisbar seien, dass dieser Nachweis jedoch keine Voraussetzung für die Diagnose sei. Darüber hinaus seien Klonalitätsanalysen zur Abschätzung des Risikos einer Progredienz der Erkrankung ungeeignet (Klemke CD et al.; J Pathol 2002; 197: 348 – 354).

Maligne **Melanome der Mundschleimhaut** sind selten, und ihr Verhalten ist unzureichend untersucht. In einer 40 Patienten umfassenden Studie des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York wurde eine krankheitsbezogene Mortalität von nahezu 60% festgestellt; die mittlere Überlebenszeit der am Melanom verstorbenen Patienten betrug 2,4 Jahre. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von dreieinhalb Jahren waren nur noch 11 Patienten am Leben und nur fünf von ihnen tumorfrei. Die prognostisch ungünstigsten Merkmale waren Gefäßeinbrüche, Tumornekrosen und polymorphe Zellpopulationen, während sich für die Kriterien Tumordicke, Clark-Level, Ulzeration, Mitoseindex und Neurotropismus keine prognostische Signifikanz ergab. Die Autoren stellten fest, dass sich die histopathologischen Prognoseparameter von Schleimhautmelanomen deutlich von denen kutaner Melanome unterscheiden. Diese Unterschiede könnten jedoch zumindest teilweise mit der späten Erkennung von Schleimhautmelanomen in Zusammenhang stehen: auch bei weit fortgeschrittenen kutanen Melanomen tritt die Bedeutung von Prognoseparametern wie Tumordicke und Clark-Level in den Hintergrund (Prasad ML et al.; Am J Surg Pathol 2002; 26: 883 – 892).

In Schottland wurde die bislang umfangreichste Studie zum **Einfluss von Inzisionsbiopsien auf die Prognose des malignen Melanoms** durchgeführt. 265 Fälle, in denen Inzisionsbiopsien durchgeführt worden waren, wurden mit 496 Fällen von Exzisionsbiopsien verglichen. Die Auswahl der Fälle erfolgte nach dem Prinzip der Matched-Pair-Analyse, so dass beide Gruppen in bezug auf Alter und Geschlecht der Patienten sowie Lokalisation und Tumordicke der Melanome nahezu identisch waren. Etwa gleiche Werte ergaben sich auch für Rezidivhäufigkeit und Überlebenszeit der Patienten. Die Prognose der Melanome wurde durch die Inzisionsbiopsien nicht negativ beeinflusst (Bong et al.; J Am Acad Dermatol 2002; 46: 690 – 694).

Die Effektivität der selektiven UVB-Therapie in der Behandlung des Patch-Stadiums der Mykosis fungoides wurde von einer Arbeitsgruppe in Detroit untersucht. Bei 13 von 24 Patienten, die dreimal wöchentlich behandelt wurden, kam es klinisch und histopathologisch zur Vollremission; vier dieser Patienten entwickelten nach durchschnittlich 12,5 Wochen ein Rezidiv. Die Autoren betonten die Wichtigkeit einer Erhaltungstherapie, kamen jedoch zu dem Schluss, dass die **selektive UVB-Therapie eine nebenwirkungsarme und leicht durchführbare Alternative für die Behandlung des Patch-Stadiums der Mykosis fungoides** sei (Gathers RC et al.; J Am Acad Dermatol 2002; 47: 191 – 197).

Als **zirkumskripte palmare oder plantare Hypokeratose** wurde ein Krankheitsbild bezeichnet, das in der Literatur bislang nicht beschrieben wurde. Klinisch ist es durch eine solitäre, meist runde, scharf begrenzte, leichte eingesunkene Läsion an Hand- oder Fußinnenflächen gekennzeichnet, die zumeist von einem keratotischen Randsaum umgeben wird und dann an eine Porokeratose erinnert. Histopathologisch fehlt jedoch die für Porokeratosen charakteristische kornoide Lamelle; stattdessen findet sich eine scharf begrenzte Verschmälerung des Stratum corneum. Die Läsionen wurden überwiegend bei Frauen im mittleren oder höheren Lebensalter beobachtet. Da sie über Jahre unverändert bestehen blieben und keine Entzündungszeichen aufwiesen, wurden sie als lokalisierte epidermale Fehlbildung interpretiert (Pérez A et al.; J Am Acad Dermatol 2002; 47: 21 – 27).

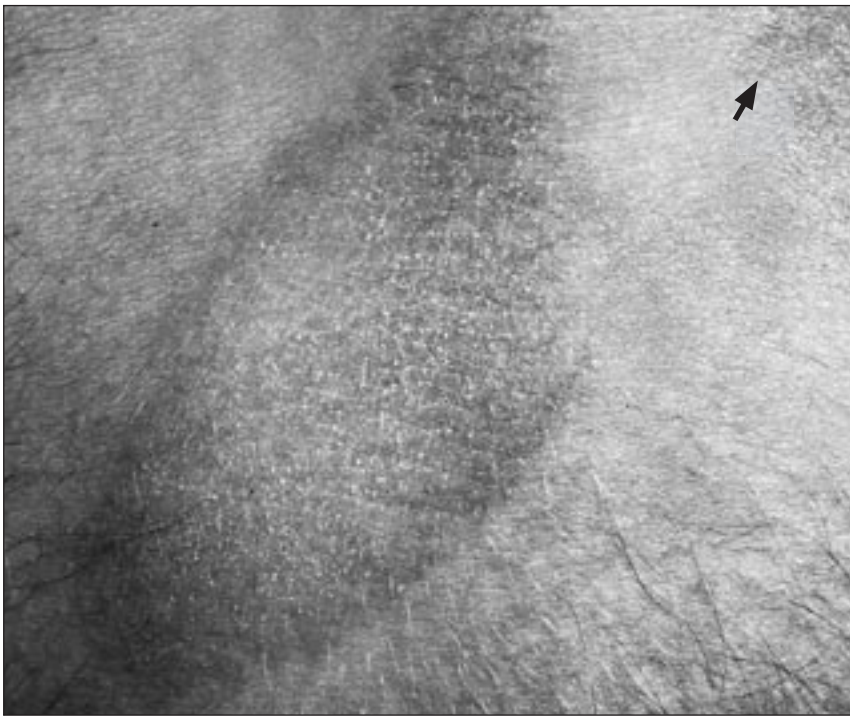
Die **Frage, ob das Dermatofibrom eine Neoplasie oder eine fibrosierende Entzündungsreaktion darstellt**, ist umstritten. Berichte über sehr große, ulzerierende oder sogar metastasierende Dermatofibrome sprechen für die erste, das Auftreten von Dermatofibromen im Bereich von Follikulitiden, rupturierten Zysten und Insektenstichreaktionen für die letztgenannte Möglichkeit. Eine Erklärung für diese Widersprüche wäre die Existenz einer oder mehrerer Neoplasien, die das Bild einer fibrosierenden Entzündungsreaktion so genau simulieren können, dass eine sichere histopathologische Abgrenzung nicht möglich ist. Diese These wurde durch eine Studie der Yale University gestützt. Von 24 Dermatofibromen, die mittels Analyse der X-Chromosomen-Inaktivierung auf Monoklonalität untersucht wurden, wiesen sechs ein monoklonales Muster auf, und zwar ausschließlich Dermatofibrome mit Dominanz histiozytärer Zellen. Demgegenüber erwiesen sich Dermatofibrome mit Dominanz eines fibrozytären Zelltyps als polyklonal (Hui P et al.; J Cutan Pathol 2002; 29: 385 – 389).

Klinische Befunde –histopathologisch erläutert

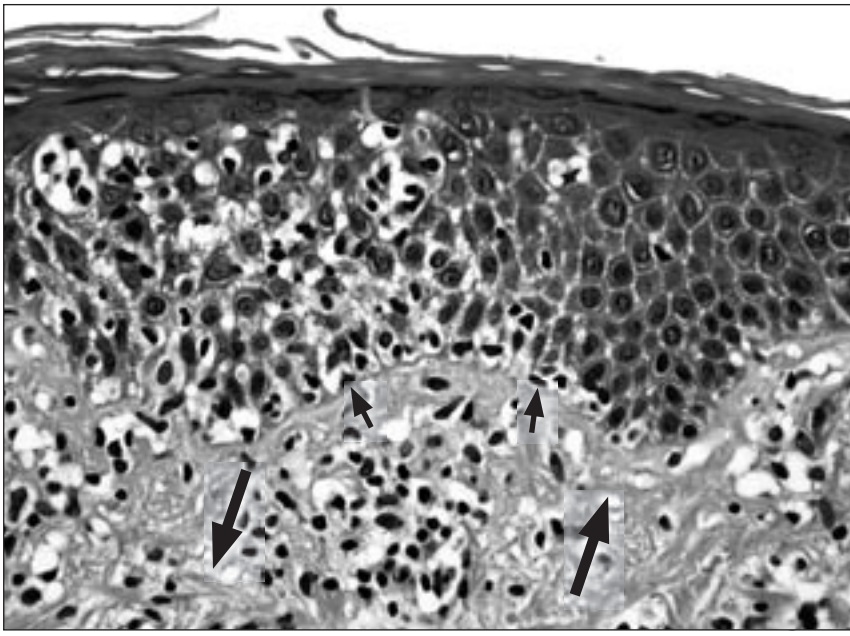
Wie die Namen vieler anderer Effloreszenzen wird auch der Begriff »Patch« in der dermatologischen Literatur nicht einheitlich gebraucht. Einige Autoren definieren den Patch als eine Macula mit einem Durchmesser von mehr als 1 cm, andere benutzen den Begriff als Synonym für den französischen Ausdruck »Plaque«. Verwendung findet das Wort »Patch« vor allem für flächenhafte, geringfügig infiltrierte Läsionen (und nicht für reine Farbveränderungen) und bezeichnet demnach eine besonders flache Variante eines Plaque.

Das klassische Beispiel eines Patches sind flache Läsionen der Mykosis fungoides. Der klinisch diskreten Infiltration entsprechend, findet sich histopathologisch ein nur leichtes superfizielles Lymphozyteninfiltrat, oft in angedeutet bandförmiger Anordnung. Der nur diskreten klinischen Infiltration entspricht auch das Fehlen einer Epidermishyperplasie, die bei Plaques der Mykosis fungoides häufig vorhanden ist, nicht jedoch im Patch-Stadium. Die Epidermis ist in diesem Stadium nahezu unverändert; nur fokal wird sie von Lymphozyten infiltriert. In diesen Bereichen findet sich meist auch etwas Parakeratose, die sich klinisch in einer feinen Schuppung niederschlägt. Das Fehlen von Bläschen oder Krusten ist Folge eines der wichtigsten histopathologischen Kennzeichen der Mykosis fungoides, nämlich einer im Verhältnis zur Zahl an Lymphozyten in der Epidermis nur gering ausgeprägten Spongiose.

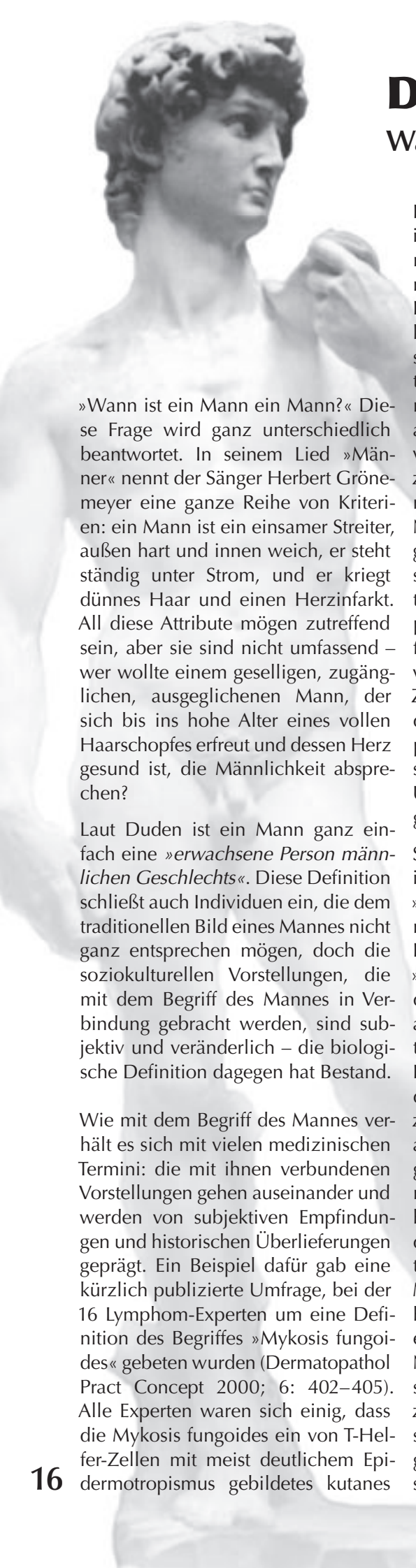
Im Unterschied zu den Effloreszenzen entzündlicher Dermatosen weisen Patches einer Mykosis fungoides eine lange Bestandsdauer auf. Wohl können sie sich vorübergehend zurückbilden, treten jedoch später an gleicher Stelle wieder auf. Die langfristige Infiltration der papillären Dermis durch Lymphozyten führt dort zu einer Fibrose mit Ausbildung vergröberter Kollagenfaserbündel, einem für die Mykosis fungoides charakteristischen Befund. Spezifisch ist dieser Befund nicht: alle langfristig bestehenden oberflächlichen Dermatosen gehen mit einer Vergröberung des Kollagens im Stratum papillare einher. In den meisten Fällen finden sich dann jedoch weitere Veränderungen, die auf eine lange Bestandsdauer der Läsionen hindeuten, im Falle von »chronischen Ekzemen« zum Beispiel eine ausgeprägte Epithelhyperplasie. Ebenso wie das Missverhältnis zwischen hoher Zahl an Lymphozyten in der Epidermis und geringer Spongiose für das Patch-Stadium der Mykosis fungoides typisch ist und zur Abgrenzung von spongiotischen Dermatitiden herangezogen werden kann, gilt dies auch für das Missverhältnis zwischen vergröberten Kollagenfasern im Stratum papillare und fehlender Epidermishyperplasie.



Scharf begrenzter, nur geringfügig infiltrierter Patch einer Mykosis fungoides mit feiner, pityriasiformer Schuppung. Am rechten oberen Bildrand ist ein zweiter, weniger scharf begrenzter Patch zu sehen (Pfeil).



Viele Lymphozyten in der Epidermis bei nur geringer Spongiose sowie in der Basalzellschicht aufgereihte Lymphozyten (kleine Pfeile), die teilweise größer sind als die Lymphozyten in der Dermis. Vergröbertes Kollagen im Stratum papillare (große Pfeile) bei fehlender Epidermishyperplasie.



Dermatologie – einmal anders

Wann ist ein Mann ein Mann?

»Wann ist ein Mann ein Mann?« Diese Frage wird ganz unterschiedlich beantwortet. In seinem Lied »Männer« nennt der Sänger Herbert Grönemeyer eine ganze Reihe von Kriterien: ein Mann ist ein einsamer Streiter, außen hart und innen weich, er steht ständig unter Strom, und er kriegt dünnes Haar und einen Herzinfarkt. All diese Attribute mögen zutreffend sein, aber sie sind nicht umfassend – wer wollte einem geselligen, zugänglichen, ausgeglichenen Mann, der sich bis ins hohe Alter eines vollen Haarschopfes erfreut und dessen Herz gesund ist, die Männlichkeit absprechen?

Laut Duden ist ein Mann ganz einfach eine *»erwachsene Person männlichen Geschlechts«*. Diese Definition schließt auch Individuen ein, die dem traditionellen Bild eines Mannes nicht ganz entsprechen mögen, doch die soziokulturellen Vorstellungen, die mit dem Begriff des Mannes in Verbindung gebracht werden, sind subjektiv und veränderlich – die biologische Definition dagegen hat Bestand.

Wie mit dem Begriff des Mannes verhält es sich mit vielen medizinischen Termini: die mit ihnen verbundenen Vorstellungen gehen auseinander und werden von subjektiven Empfindungen und historischen Überlieferungen geprägt. Ein Beispiel dafür gab eine kürzlich publizierte Umfrage, bei der 16 Lymphom-Experten um eine Definition des Begriffes »Mykosis fungoides« gebeten wurden (Dermatopathol Pract Concept 2000; 6: 402–405). Alle Experten waren sich einig, dass die Mykosis fungoides ein von T-Helfer-Zellen mit meist deutlichem Epidermotropismus gebildetes kutanes Lymphom sei, das einen chronischen, in der Regel indolenten Verlauf nehme und sich anfangs mit Patches manifestiere, die im weiteren Verlauf in Plaques und Tumoren übergehen könnten. Damit war die Einigkeit aber schon vorbei. Während einige Experten betonten, die Entwicklung von Tumoren sei eine Ausnahme, machten andere die sequentielle Entwicklung von Patches, Plaques und Tumoren zum Kernpunkt der Definition. Während ein Experte (A.B. Ackerman, New York) in der Basalzellschicht aufgereihte und bei nur wenig Spongiose locker im Stratum spinosum verteilte Lymphozyten als wichtigste histopathologische Merkmale aller Manifestationen der Mykosis fungoides hervorhob, erklärte ein anderer (G. Burg, Zürich), von einer Mykosis fungoides dürfe nur bei Überwiegen pleomorpher Lymphozyten und Vorhandensein von Lymphozyten mit massiven Unregelmäßigkeiten der Kernkontur gesprochen werden.

So stellt sich analog der Frage »Wann ist ein Mann ein Mann?« die Frage: »Wann ist eine Mykosis fungoides eine Mykosis fungoides?« Als Alibert die Erkrankung 1806 unter dem Namen »Pian fongoide« beschrieb, wies er lediglich auf Papeln und die besonders auffälligen ulzerierenden Tumorknoten hin. Seit den Beiträgen von Ernest Bazin aus der Mitte des 19. Jahrhunderts ist bekannt und allgemein akzeptiert, dass die Mykosis fungoides auch mit Patches und Plaques einhergeht. Umstritten blieben jedoch das morphologische Spektrum dieser früheren Stadien der Erkrankung sowie die Frage, ob die nur gering infiltrierten und zu Remissionen neigenden Manifestationen nicht besser als unabhängige Dermatosen aufzufassen seien, die lediglich mit einer erhöhten Neigung zur Entwicklung der Mykosis fungoides einhergingen. So fasste zum Beispiel Moriz Kaposi die Mykosis fungoides als ein Sarkom auf, das generell auf dem Boden einer Psoriasis oder eines Ekzems entstünde.

Zu jenem Zeitpunkt war die Natur der Mykosis fungoides noch völlig unbekannt. Nur wenige Autoren stellten eine Beziehung zum lymphatischen System her, unter ihnen der französische Histologe Louis Ranvier, der die Erkrankung 1869 als *»Lymphadenie cutanée«* bezeichnete. Einige Autoren stützten Kaposis These, die Mykosis fungoides sei ein maligner Bindegewebstumor, andere hielten die Erkrankung für eine infektiös bedingte granulomatöse Dermatose. Die meisten aber waren der Überzeugung, Patches, Papeln, Plaques und Tumoren seien unterschiedliche Manifestationen ein und desselben pathologischen Prozesses. So schrieb Karl Herxheimer 1929 in Jadassohns Handbuch: *»Trotz der zuweilen überraschenden klinischen Ähnlichkeit, mit der ein mykotisches Initialexanthem eine Psoriasis nachzuahmen vermag ... ist es nicht richtig, in solchen Fällen von Psoriasis vulgaris zu sprechen und damit die Psoriasis vulgaris als einen Ausgangspunkt, als eine Basis für die Entwicklung der Mycosis fungoides zu erklären. ... Man müßte denn bei der Vielgestaltigkeit der zu Beginn der Mycosis fungoides beobachteten Veränderungen der Ansicht sein, daß eine ganze Anzahl von klinisch feststehenden dermatologischen Krankheitsbildern im Sinne einer Mycosis fungoides ‚entarten' könnten ... Gegen diese Auffassung spricht das Ergebnis der histopathologischen und pathogenetischen Erforschung der Krankheit.«*

Die Histopathologie von Patches und Plaques der Mykosis fungoides war damals noch unzureichend untersucht. Immerhin kannte Herxheimer bereits mehrere Kriterien, die eine Abgrenzung von Ekzem und Psoriasis erlaubten, vor allem das Vorhandensein eines *»bandförmig angeordneten, in der subpapillären Schicht gelegenen und an Blut- und Lymphgefäße, sowie Hautanhangsgebilde angelehnten Infiltrates, das von Anfang an polymorph zusammengesetzt ist.«* Herxheimer erwähnte ferner eine *»Auffase-*

rung des präexistenten Bindegewebes,« die »auch in den Fällen angetroffen wird, wo die Lymphozyten nur spärlich im mikroskopischen Schnitt vorhanden sind,« große epitheloide Zellen mit unregelmäßig gestalteten Kernen (so genannte *»Mycosiszellen«*) und die 1920 von Darier beschriebenen und später als »Pautrier'sche Mikroabszesse« bezeichneten intraepithelialen Zellnester. Er räumte jedoch ein, die letztgenannten Befunde seien nicht immer vorhanden, so dass eine sichere Diagnose häufig erst im Tumorstadium zu stellen sei. Insofern hätte die Unterscheidung von Patches und Plaques als »prämykotischem« und von Tumoren als »mykotischem« Stadium eine gewisse Berechtigung. Diese Unterscheidung solle aber *»nicht dazu führen, das ‚prämykotische' Stadium als etwas Wesensverschiedenes vom ‚mykotischen' Stadium zu trennen, wie es aus der Bezeichnung geschlossen werden könnte. ‚Prämykotische' und ‚mykotische' Erscheinungen sind einander gleichwertig und ebenbürtig bezüglich ihrer Pathogenese, sie sind aber vom klinischen Standpunkt aus verschieden bezüglich ihrer Wertigkeit für die Diagnosenstellung.«*

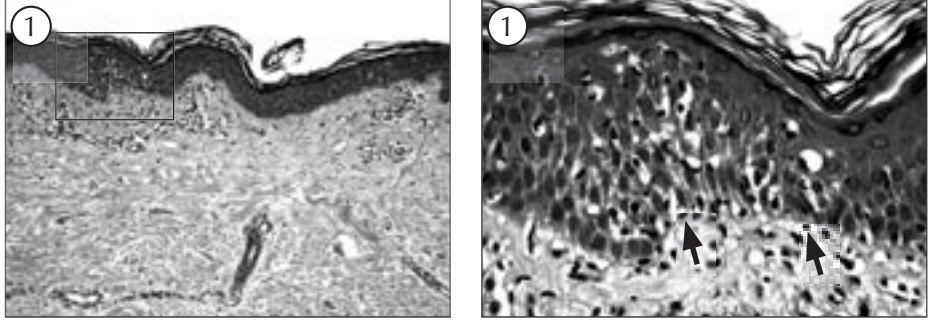
Was die Pathogenese anbelangt, setzte sich die Einordnung der Mykosis fungoides als Proliferation von Lymphozyten nur langsam durch. 1925 berichtete der Amerikaner J. Frank Fraser über Patienten mit klinisch typischer Mykosis fungoides, die unter dem Bilde eines generalisierten malignen Lymphoms (»Lymphosarkoms«) bzw. einer lymphatischen Leukämie verstarben (Arch Derm Syph Chic 1925; 11: 425–445, 814–828). In Biopsaten von Haut und inneren Organen fanden sich ausgeprägte Kernatypien und zahlreiche Mitosen als eindeutige Zeichen einer malignen Neoplasie. Die gleichen zytologischen Veränderungen seien bei sorgfältiger Suche häufig auch im »prämykotischen« Stadium zu finden, woraus Fraser den Schluss zog, *»dass die Läsionen vom Beginn bis zum Ende neoplastisch sind und dass die Zeichen der Neoplasie in den Frühstadien durch eine starke entzündliche Reaktion überdeckt werden.«*

Neue Methoden der Lymphozytendiagnostik führten in den 70er Jahren zur Einordnung der Mykosis fungoides als einer T-Zell-Erkrankung. Dies gab der These, die Mykosis fungoides sei eine durch chronische Antigenstimulation bedingte gutartige Entzündungsreaktion mit nur gelegentlicher maligner Entartung neue Nahrung. Tan und Mitarbeiter bezeichneten die Mykosis fungoides 1974 als eine *»übersteigerte Reaktion vom zellvermittelten Typ«*, hervorgerufen durch ein persistierendes Antigen, das das Immunsystem dauerhaft stimuliere. Dies führe zu den *»schädlichsten Folgen einer Immunreaktion – der Autoimmunität oder sogar der Malignität«* (Br J Derm 1974; 91: 607–616). Die Basis für diese Spekulation war äußerst dünn: in-vitro-Untersuchungen hatten keinen Anhalt für eine Einschränkung der T-Zell-Funktion erbracht, und die Autoren werteten dies als Argument gegen eine maligne T-Zell-Erkrankung, obwohl sie nur Lymphozyten aus dem peripheren Blut untersucht hatten, so dass ein anderes Ergebnis bei einem kutanen Lymphom kaum zu erwarten war. Trotz dieser Defizite wurde die Studie von Tan und Mitarbeitern zu einer der wichtigsten Stützen der »Immun-Theorie« der Mykosis fungoides, für die noch weitere Argumente herangezogen wurden. So verwies Schuppli 1976 auf eine *»für die MF spezifisch erscheinende Tendenz zur Sensibilisierung,«* die er aus einer hohen Zahl positiver Epikutantest-Reaktionen ableitete, aus einer Erhöhung von Immunglobulinen im Serum der Patienten als Hinweis auf *»eine erhöhte Aktivität ihres immunologischen Systems«* und daraus, dass *»große Statistiken zeigen, dass besonders ekzematöse und psoriatische Dermatosen oft die ersten Stadien der Mykosis fungoides bilden.«* In diesen ersten Stadien stelle die Erkrankung eine gutartige Immunreaktion dar. Das Tumorstadium entstehe dann durch eine möglicherweise Virus-induzierte maligne Entartung, da die *»immunologische Stimulation von Lymphozyten zur Bildung endogener onkogener Viren«* führen könne (Dermatologica 1976; 153: 1–6). Die Existenz solcher Viren blieb jedoch reine Spekulation, und im Fieber der Spekulationen wurden Gegenargumente einfach übergangen, zum Beispiel das gemeinsame Auftreten und die fließenden Übergänge zwischen den verschiedenen Stadien im klinischen und histopathologischen Bild, Fälle von Mykosis fungoides d'emblée, in denen sich Patches und Plaques erst im Anschluß an die Tumoren entwickeln, sowie der Verlauf der Erkrankung, bei der es selbst im Patch-Stadium fast nie zu anhaltenden Remissionen kommt, wie dies bei entzündlichen Dermatosen zu erwarten wäre.

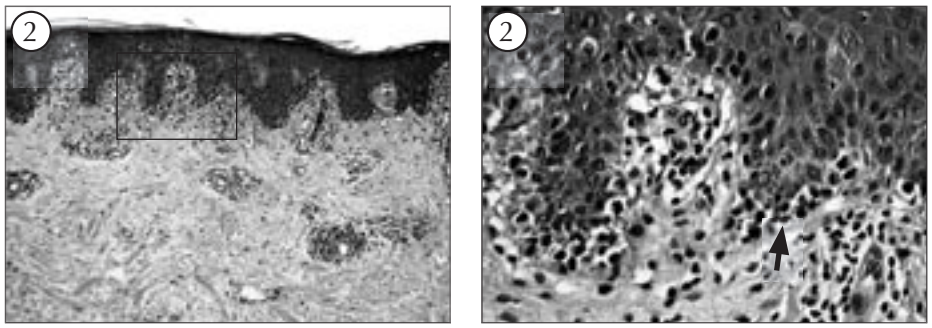
Nicht Spekulationen, sondern konkrete Befunde sorgten dafür, dass sich die Auffassung von der Mykosis fungoides als einer primär neoplastischen Erkrankung durchsetzte. 1979 untersuchten Sánchez und Ackerman Patches von Patienten mit klinisch eindeutiger Mykosis fungoides und arbeiteten dabei histopathologische Kriterien heraus, die bereits in frühen Stadien ohne nennenswerte Kernatypien eine Abgrenzung der Mykosis fungoides vom »Ekzem« gestatteten (Am J Dermatopathol 1979; 1: 5–26). Zu diesen Kriterien zählten die lockere Durchsetzung der Epidermis durch Lymphozyten in Verbindung mit nur geringer Spongiose, kleine Hohlräume um intraepidermale Lymphozyten, größere Lymphozyten in der Epidermis als in der Dermis und vergröberte Kollagenfasern im Stratum papillare. Später wurden von Ackerman noch weitere Kriterien ergänzt, wie zum Beispiel eine »Aufreihung« von Lymphozyten in der Basalzellschicht (Prog Dermatol 1982; 16: 1–3). All diese Befunde waren nicht nur in Patches, sondern auch in weiter fortgeschrittenen Läsionen der Mykosis fungoides nachweisbar, was die Einheit der Erkrankung unterstrich. Darüber hinaus fanden sie sich auch bei Krankheitsbildern, die bisher nur von wenigen Autoren der Mykosis fungoides zugerechnet worden waren, nämlich bei der Poikilodermia vasculare atrophicans, der Parakeratosis variegata und der Parapsoriasis en plaques.

Nach Einführung der T-Zell-Rezeptor-Gen-Rearrangement-Analyse Ende der 80er Jahre wurden die Infiltrate der Mykosis fungoides von vielen Arbeitsgruppen auf Klonalität untersucht.

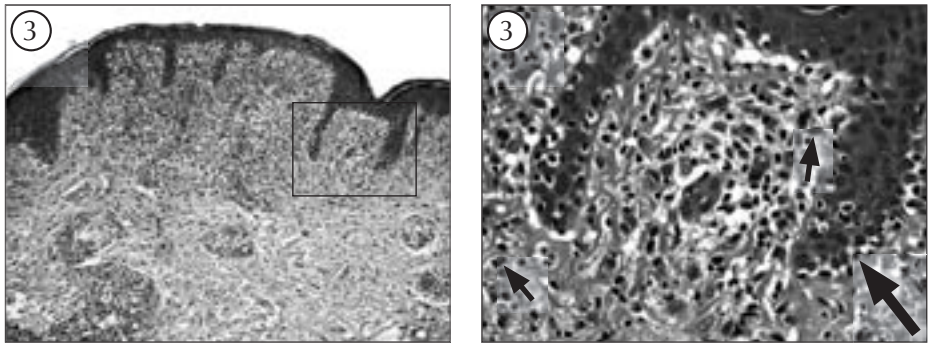
Trotz der begrenzten Sensitivität und Spezifität der Methode sprach der häufige Nachweis klonaler Lymphozytenpopulationen im Patch-Stadium der Mykosis fungoides (einschließlich der Parapsoriasis en plaques) für die Zusammengehörigkeit und primär neoplastische Natur aller Varianten der Erkrankung. In den 90er Jahren wurden für die Mykosis fungoides Chromosomenanomalien von Lymphozyten beschrieben, die sich auch bei der großherdigen Parapsoriasis en plaques nachweisen ließen (J Invest Dermatol 1997; 108: 22–29). Das gleiche galt für die Expression der Telomerase, eines für die Regulierung der Zellproliferation wichtigen Enzyms (Cancer 1999; 86: 1056–1063). In Anbetracht all dieser Befunde schien die alte These von der Entstehung der Mykosis fungoides durch maligne Entartung entzündlicher Dermatosen endgültig widerlegt.



Mykosis fungoides im frühen Patch-Stadium: man sieht ein superfizielles, schütter lichenoides Lymphozyteninfiltrat mit fokalem Epidermotropismus. In diesen Foci viele Lymphozyten in der Epidermis bei nur geringer Spongiose sowie eine angedeutete Aufreihung von Lymphozyten in der Basalzellschicht (Pfeile). Das Kollagen im Stratum papillare ist vergröbert.



Patch-Stadium der Mykosis fungoides mit stärkerer Infiltration. Das Lymphozyteninfiltrat in der oberen Dermis ist wesentlich dichter. Bei nahezu fehlender Spongiose finden sich vereinzelt Lymphozyten im Stratum spinosum. Ferner in der Basalzellschicht aufgereihte Lymphozyten (Pfeil), die deutlich größer sind als die Lymphozyten in der Dermis.



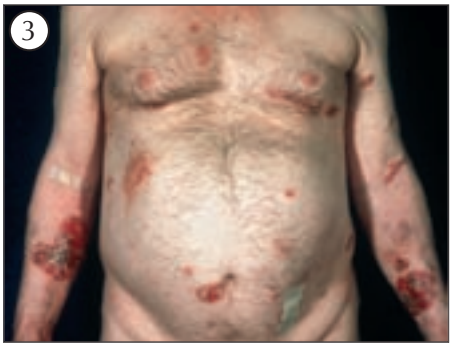
Plaque-Stadium einer Mykosis fungoides: das dichte Infiltrat ist nicht mehr auf die obere Dermis begrenzt, sondern erstreckt sich bis tief ins Stratum reticulare. Dem Infiltrat gehören jetzt auch einige große Lmyphozyten mit gekerbten Kernen an (kleine Pfeile). Die charakteristische Aufreihung von Lymphozyten in der Basalzellschicht ist weiterhin vorhanden (großer Pfeil).

Aber Totgesagte leben länger. Im Jahre 2001 unternahmen Burg und Mitarbeiter den Versuch, dem moribunden Konzept neues Leben einzuhauchen (Arch Dermatol 2001; 137: 949–952). Sie bezeichneten die Mykosis fungoides als eine Erkrankung, die *»durch Transformation reaktiver entzündlicher Veränderungen in neoplastische Plaques und Tumoren«* entstehe. *»Die Mykosis fungoides beginnt,«* so hieß es, *»wenn die normalerweise für diese Diagnose verwendeten Kriterien erfüllt sind. Diese Kriterien umfassen klinische (Progression zu Plaques und Tumoren), histologische und zytomorphologische (atypische Zellen im Zusammenhang mit charakteristischen histologischen Mustern), phänotypische (Verlust von Differenzierungsmarkern oder Expression von Tumormarkern) und genotypische (klonale Proliferation).«*

Burg und Dummer ließen offen, ob nur einige oder alle dieser Kriterien erfüllt sein müßten. Der Nachweis einer klonalen Proliferation in vielen Fällen von Parapsoriasis en plaques wurde auf *»Schwierigkeiten in der Differenzierung zwischen großherdiger Parapsoriasis und dem frühen Patch-Stadium der Mykosis fungoides«* zurückgeführt (eine Schwierigkeit, die sich dadurch erklärt, dass beide Phänomene ein- und dasselbe sind). Die Autoren erklärten ferner, Läsionen im Patch-Stadium erfüllten nicht die klinischen Kriterien für die Mykosis fungoides, die Alibert vor nahezu 200 Jahren aufgestellt habe. Mit gleichem Recht könnte man heute die Diagnose eines Melanoms zurückweisen, das nicht die Diagnosekriterien von Moriz Kaposi erfüllt (Kaposi erklärte 1872, das Melanom beginne in Form disseminierter schwarzblauer Knoten). Darüber hinaus hieß es, die histopathologischen Veränderungen der Parapsoriasis en plaques seien denen entzündlicher Dermatosen ähnlicher als denen der Mykosis fungoides, eine Schlussfolgerung, die natürlich ganz von den verwendeten Diagnosekriterien abhängig war. Wenn man als histopathologisches sine-qua-non für die Diagnose einer Mykosis fungoides grobe Kernatypien postuliert, dann wird man das Patch-Stadium der Erkrankung nur ausnahmsweise erfassen können. Verwendet man aber anstelle veralteter Diagnosekriterien die der 80er und 90er Jahre, dann lässt sich das Patch-Stadium der Mykosis fungoides mit hoher Zuverlässigkeit erkennen. Fast immer, wenn man ohne jede Vorinformation histopathologisch eine Mykosis fungoides im Patch-Stadium diagnostiziert, findet man auf dem Einsendezettel die klinischen Angaben »Mykosis fungoides«, »Parapsoriasis en plaques« oder »kutanes T-Zell-Lymphom«. Das schließt Fehldiagnosen natürlich nicht aus. Wollte man aber Fehldiagnosen sicher vermeiden, so dürfte man kaum eine Diagnose stellen – weder kli-

Das links gezeigte Biopsat stammt von einem der digitiformen, im Spaltlinienverlauf der Haut angeordneten Patches am Stamm eines 46jährigen Mannes. Einige Patches sind klein, bei anderen beträgt der größte Durchmesser mehr als 10 cm. Eine klare Einordnung in die Kategorien der kleinherdigen bzw. großherdigen Parapsoriasis en plaques ist nicht möglich.

Das links gezeigte Biopsat stammt von einem der großen Patches am Stamm eines 54jährigen Mannes. Viele der Patches sind im Spaltlinienverlauf der Haut angeordnet. Neben den großen Patches finden sich auch einige kleinere Läsionen, die von denen einer kleinherdigen Parapsoriasis en plaques nicht abzugrenzen sind.



Das links gezeigte Biopsat stammt von einem nicht ulzerierten Plaque am Bauch eines 56jährigen Mannes, der an Stamm und Extremitäten unterschiedliche Läsionen einer Mykosis fungoides aufweist (von kleinen, kaum infiltrierten Patches am Gesäß über keratotische Plaques bis hin zu großen, ulzerierten Plaques und flachen Tumoren). Die verschiedenen Stadien der Erkrankung sind gut erkennbar.

nisch noch histopathologisch. Die Zuverlässigkeit der histopathologischen Diagnose ist für das Patch-Stadium der Mykosis fungoides sehr viel höher als für die meisten anderen Dermatosen.

Der These von Burg und Mitarbeitern, die Mykosis fungoides gehe aus *»reaktiven entzündlichen Veränderungen«* hervor, lag die theoretische Überlegung zugrunde, dass *»Lymphozyten in der Evolution von normalen zu neoplastischen Zellen durch Antigene zur Aktivierung und reaktiven Zellproliferation gebracht zu werden scheinen ... Sie können dann eine genomische Instabilität entwickeln (‚genotraumatische Lymphozyten'). Im Zustand genomischer Instabilität wächst das Risiko von Mitosen mit jeder neuen Zellteilung ... Am Ende entsteht ein stark abnormer Zellklon, der unabhängig von externen Stimuli wächst.«* Im Prinzip waren diese Überlegungen einleuchtend und auch auf die Mykosis fungoides anwendbar. Die zunehmenden Kernatypien, die erhöhte Mitosefrequenz und das stark beschleunigte Wachstum im Plaque- und Tumorstadium der Mykosis fungoides sind Hinweise auf eine genomische Alteration der neoplastischen Zellen. Dies ist aber nichts besonderes. Fast jede maligne Neoplasie zeigt in fortgeschrittenen Stadien ausgeprägte Zellveränderungen, ohne dass deshalb der neoplastische Charakter früherer Stadien geleugnet würde. Zum Beispiel bestehen große Knoten eines malignen Melanoms in der Regel aus epitheloiden Melanozyten mit stark atypischen Kernen und zahlreichen Mitosen. Käme deshalb irgend jemand auf den Gedanken, ein 2 mm dickes Melanom ohne grobe Kernatypien und mit nur vereinzelten Mitosen als gutartiges reaktives Geschehen zu bezeichnen?

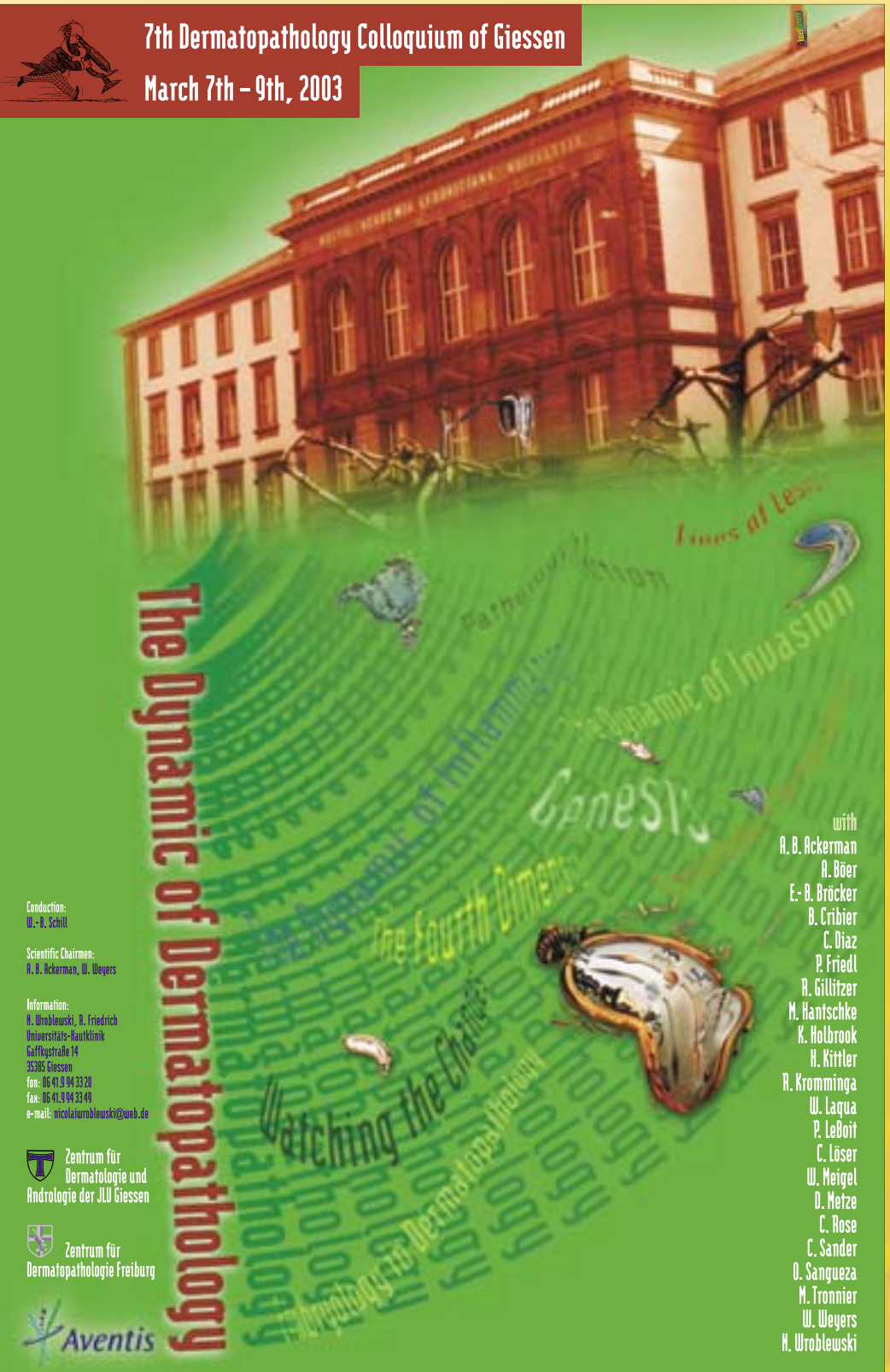
Dass sich einige Autoren schwer tun, die neoplastische Natur des Patch-Stadiums der Mykosis fungoides (einschließlich der Parapsoriasis en plaques) anzuerkennen, hat die gleichen Gründe, die über Jahrzehnte hinweg zur Verschleppung der Diagnose des malignen Melanoms geführt haben. Für das Melanom galt lange Zeit der Lehrsatz, dass es unter allen malignen Tumoren der Humanpathologie der bösartigste sei. Melanome, die jahrelang im Stadium eines flachen Plaque verblieben, wurden nicht als Melanome anerkannt – mit teilweise katastrophalen Folgen für die Patienten. Die Situation änderte sich erst, als man eine völlig neue Sichtweise des Melanoms entwickelte.

Für die Mykosis fungoides gilt das gleiche. Noch heute ist in aktuellen Lehrbüchern der Hinweis zu finden, nach Stellung der Diagnose einer Mykosis fungoides betrage die mittlere Überlebenszeit fünf Jahre. Tatsächlich ist bei der kleinfleckigen Parapsoriasis en plaques die Prognose quoad vitam ebenso wenig eingeschränkt wie bei anderen Manifestationen der Mykosis fungoides im Stadium 1A, bei denen es in weniger als 10% zu einer Progression in weiter fortgeschrittene Stadien kommt (Arch Dermatol 1996; 132: 1309–1313). Selbst bei Vorliegen generalisierter Patches oder Plaques (Stadium 1B) beträgt die Progressionsrate in weiter fortgeschrittene Stadien nur etwa 20% (ohne dass im individuellen Fall eine diesbezügliche Vorhersage möglich wäre; Arch Dermatol 1999; 135: 26–32). Dieses relativ gutartige Verhalten ist mit traditionellen Vorstellungen über die Biologie maligner Lymphome nur schwer zu vereinbaren. Und so gibt es nur zwei Möglichkeiten: entweder man tut den Tatsachen Gewalt an und leugnet die Existenz früher Stadien der Mykosis fungoides, oder man ändert seine Vorstellungen über das Verhalten kutaner Lymphome.

Eine Veränderung althergebrachter Vorstellungen mag anfangs schwierig sein, ist jedoch letztlich unumgänglich. Ein gutes Beispiel dafür sind die Vorstellungen über den Mann. Während man mit diesem Begriff noch vor weniger als hundert Jahren den herrischen Patriarchen assoziierte, hat heute niemand mehr Probleme damit, im Mann auch den liebevollen Vater zu sehen, der sich nicht zu schade, selbst eine Windel zu wechseln. Während das Männerbild früher stark eingeengt war, sind heute Macho und Homosexueller, Hänfling und Modellathlet gleichermaßen als Männer akzeptiert, denn die Definition hat sich durchgesetzt: ein Mann ist eine *»erwachsene Person männlichen Geschlechts«*. Und wenn im Einzelfall einmal Zweifel aufkommen sollten, ob man es wirklich mit einem Mann zu tun hat, kann man sich durch eine körperliche Untersuchung leicht davon überzeugen. Im Falle der Mykosis fungoides ist dies nicht anders: durch eine klinische und histopathologische Untersuchung lässt sich die Erkrankung bereits in einem Stadium zuverlässig diagnostizieren, das mit früheren Vorstellungen von einem malignen Lymphom nur wenig gemein hat.

Das heißt nicht, dass Begriffe wie »Parapsoriasis en plaques« nicht mehr verwendet werden sollten. Sie beschreiben den klinischen Befund und das zu erwartende Verhalten der Erkrankung oftmals präziser, als dies durch den nicht näher charakterisierten Begriff »Mykosis fungoides« gelänge. Auch bei anderen Krankheiten gibt es besondere Begriffe für Varianten, die sich in bezug auf Klinik, Verlauf und Therapie unterscheiden, wie zum Beispiel die Psoriasis vulgaris, die Psoriasis pustulosa palmoplantaris und die Psoriasis pustulosa vom Typ Zumbusch. Niemand aber käme auf die Idee, für Patienten mit Psoriasis vulgaris regelmäßige Kontrollbiopsien zu fordern, um einen »Übergang« in eine Psoriasis pustulosa zu erfassen, wie dies für die Parapsoriasis en plaques immer noch geschieht.

Analog kann man auch bei Männern zwischen »Hänflingen« und »Modellathleten« unterscheiden, wenn man das morphologische Erscheinungsbild hervorheben will. Man sollte sich aber stets darüber im klaren sein, dass man es in beiden Fällen mit Männern zu tun hat und dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Hänfling schon in ein paar Monaten als Modellathlet daherkommt. So sollten auch alte Krankheitsbezeichnungen wie »Parapsoriasis en plaques« oder »Poikilodermia vasculare atrophicans«, wenn man an ihnen festhalten will, nur als Modifikationen, nicht aber als Differenzialdiagnosen der Diagnose »Mykosis fungoides« verstanden werden.



Besuchen Sie uns im Internet!

- Informationen zum Zentrum für Dermatopathologie Freiburg
- die alten Ausgaben von pink & blue
- klinisch-histopathologischer Atlas
- dermatologisches Kalenderblatt
- Informationen zur Hautbiopsie
- allgemeine Informationen zur Dermatohistopathologie

www.dermpathfreiburg.de