pink & blue

Nr. 16 I 2003

Zeitschrift des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg

Vom Eigenleben abgetrennter Arme

Wer mit Mythen und Legenden vertraut ist, der weiß um die Existenz furchtbarer Ungeheuer, die dem Menschen zu Wasser und zu Lande auflauern und sicheres Verderben bringen. Zu den bedrohlichsten Kreaturen dieser Art zählen riesige Kraken, die aus den Abgründen des Meeres auftauchen, ihre gewaltigen Fangarme um den Rumpf eines Schiffes werfen und dieses mit sich in die Tiefe ziehen. Die Literatur ist reich an Berichten dieser Art. Schon Homer erzählt in der Odyssee von einem krakenartigen Wesen namens Skylla, dem sechs Gefährten des Odysseus zum Opfer fallen. In Victor Hugos Roman »Die Arbeiter des Meeres« kämpft der schiffbrüchige Gilliat einen verzweifelten Kampf mit einem riesigen Kraken, und in Jules Vernes »20000 Meilen unter dem Meer« verliert Kapitän Nemo einen Mann seiner Besatzung beim Versuch, die von Riesenkalmaren lahmgelegte »Nautilus« wieder flott zu machen.

Die Schilderungen des Kraken sind furchteinflößend. Der norwegische Bischof Pontoppidan berichtet im

Inhalt:

Zu diesem Heft .. 1
Was ist das? 2
Bunt gemischt 3
Bilderbuch der Biopsie 6
Der besondere Fall:
Disseminierter kutaner Lupus erythematosus 7
Memories 11
Für Sie referiert 14
Das ist es! 16
Klinische Befunde – histopathologisch erläutert 17
Dermatologie – einmal anders
Das breite Spektrum des Lupus erythematosus tumidus 19

Was ist das?

18. Jahrhundert über Kraken mit einem Körperumfang von *»eineinhalb englischen Meilen,«* die mit ihren Fangarmen einer von einem Algenteppich umgebenen Inselkette gleichen. Victor Hugo bezeichnet den Kraken als *»von Hass durchdrungenen Schleim,«* und dem Erzähler des Kampfes um die »Nautilus« scheint es, *»als wüchsen die klebrigen Fühlhörner wie die Köpfe der Hydra wieder auf,«* nachdem es gelungen war, sie durch Beilhiebe abzutrennen. Anderen Berichten zufolge entfalten die abgetrennten Tentakel ein Eigenleben, so dass aus jedem vermeintlichen Sieg ein neuer Gegner entsteht. Der Krake, so Victor Hugo, sei eine *»Lästerung der Schöpfung,«* die dem Menschen *»ein furchtbares Rätsel vorlegt: das Rätsel des Bösen.«*

Die maritime Wirklichkeit ist etwas anders. Kraken sind scheue Meeresbewohner, die Schiffe und Küsten meiden und für die Seefahrt keine Gefahr darstellen. Der größte bekannte Krake, Octopus dolfleini, lebt im Pazifischen Ozean und hat eine Armspannweite von knapp 10 Metern. Bei den Riesenkalmaren, die im Unterschied zum achtarmigen Octopus über zehn Fangarme verfügen, liegt der Größenrekord bei 8 m Körper- und 14 m Fangarmlänge. Zwar wachsen dem Octopus verlorene Arme wieder nach, dies geschieht jedoch nicht innerhalb von Sekunden, und die Entwicklung eines neuen Kraken aus einem abgetrennten Fangarm gehört ins Reich der Fabel.

Im Lichte neuer Erkenntnis eignet sich der Mythos vom vielarmigen Seeungeheuer nur noch zum Gruseln und zu allegorischen Vergleichen. Vor allem letztere sind sehr beliebt: das Spektrum der Themen, für die das Schreckensbild des Kraken als Vergleich herangezogen wurde, reicht von weltumspannenden Konzernen über bürokratische Strukturen bis hin zur Steuerpolitik. Aber auch manche Krankheit lässt sich mit einem mystischen Kraken vergleichen, so vielfältig sind ihre Arme, mit denen sie den Kranken umschlungen hält, und so schnell wachsen sie nach, wenn man sie durch gezielte Therapie abgehackt zu haben glaubt. Darüber hinaus gibt es Krankheiten, deren Fangarme, durch einen kräftigen nosologischen Beilhieb vom Leibe getrennt, ein Eigenleben entwickeln und als eigenständige Entitäten Urstand feiern.

Zu den Kraken der Medizin könnte man den Lupus erythematosus rechnen, dessen vielgestaltigen Arme von Hautveränderungen über Lymphknotenschwellungen bis hin zu Herzmuskelentzündungen reichen und bei dem auf therapeutisch induzierte Remissionen nicht selten prompte Rezidive folgen, *»als wüchsen die klebrigen Fühlhörner wie die Köpfe der Hydra wieder auf.«* Ferner ist die Zugehörigkeit mancher Arme zum Lupus erythematosus umstritten: einmal abgehackt, haben sie sich zu neuen Kraken entwickelt und geistern als eigenständige Entitäten durch die Lehrbücher der Medizin. Mehr über das Eigenleben abgetrennter Arme des Lupus erythematosus erfahren Sie in den Rubriken »Der besondere Fall«, »Memories« und »Dermatologie – einmal anders.«

▲ *Begrüßungsabend im Justus-Liebig-Museum. In der Bildmitte im Vordergrund die beiden wissenschaftlichen Leiter des Kolloquiums, Wolfgang Weyers (Freiburg, links) und A. Bernard Ackerman (New York).*

Bunt gemischt

In den vergangenen Wochen fanden in Deutschland gleich zwei große dermatohistologische Fortbildungsveranstaltungen statt: das 7. Gießener dermatohistologische Kolloquium vom 7. bis zum 9. März und die 11. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie drei Wochen später.

Das **Gießener Dermatohistologische Kolloquium**, das von der Universitäts-Hautklinik Gießen und dem Zentrum für Dermatopathologie Freiburg gemeinsam ausgerichtet wurde, hatte diesmal den Titel »**The Dynamic of Dermatopathology.**« Damit wurde die Dynamik pathologischer Prozesse erstmals zum Thema eines wissenschaftlichen Kongresses gemacht. Die Perspektiven, unter denen die Dynamik betrachtet wurde, wechselten. Eine Perspektive war philosophisch: In seiner Begrüßung wies der Leiter der Gießener Hautklinik, Wolf-Bernhard Schill, auf die Dehnbarkeit der Zeit hin, die sich gerade bei biologischen Prozessen bemerkbar macht, deren Zeitabläufe so unterschiedlich sind, dass sie sich den Versuchen der Messung entziehen. Die Dermatopathologie sei aber nicht nur mit der Dehnbarkeit der Zeit konfrontiert, sondern auch mit der Desintegration der Zeit, wie sie in Gemälden von Salvador Dali zu Ausdruck komme: aus vielen Momentaufnahmen müsse sie biologische Abläufe rekonstruieren. Die Vorteile dieser Momentaufnahmen bestünden darin, dass sie sich als stehende Bilder für eine morphologische Analyse besser eigneten als ein bewegter Film.

Thomas Kehl von der Firma Aventis, dem Hauptsponsor des Kolloquiums, betrachtete die Dynamik der Dermatopathologie aus einer pharmakologischen Perspektive. Das Verständnis der Dynamik pathologischer Prozesse sei für eine sinnvolle Pharmakotherapie unerlässlich. Dies habe bereits der Franzose Pierre-Charles-Alexandre Louis erkannt, der vor nahezu 200 Jahren als erster statistische Methoden zur Therapiekontrolle heranzog. Louis erklärte im Jahre 1828: *»Damit unsere Berechnungen zu brauchbaren, zutreffenden Ergebnissen führen … müssen wir genau wissen, zu welchem Zeitpunkt der Krankheit die Behandlung eingesetzt hat, und wir müssen vor allem den natürlichen Verlauf der Krankheit kennen, in all ihren Facetten, wenn sie sich selbst überlassen bleibt.«* Dieses Wissen, das schon Louis als Grundlage für Therapiestudien gefordert habe, sei genau das, das im Rahmen des Gießener Kolloquiums vermittelt werde.

Eine dritte Perspektive, aus der die Dynamik der Dermatopathologie betrachtet wurde, war historisch: Wolfgang Weyers vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg gab einen Überblick über die unterschiedliche Berücksichtigung und Gewichtung der

◄ *7. Gießener dermatohistologisches Kolloquium: anlässlich des 200. Geburtstages Justus von Liebigs fand der Begrüßungsabend im Gießener Liebig-Museum statt, u. a. mit einer bunten Demonstration der Chemie zur Zeit Justus von Liebigs durch den Gießener Chemie-Professor, W. Laqua.*

▼ ***von oben nach unten:***
Der Sekretär des Gießener Kolloquiums, Nikolai Wroblewski (links), zusammen mit dem Leiter der Gießener Hautklinik, Wolf-Bernhard Schill; Heinz Kutzner (Friedrichshafen, links) zusammen mit Omar Sangueza (U.S.A.); Almut Böer (Frankfurt, links) zusammen mit Volker Steinkraus (Hamburg).

◀ *Vortragssaal im Hauptgebäude der Universität Gießen: zum 7. Gießener dermatohistologischen Kolloquium waren knapp 200 Dermatologen und Pathologen aus 11 Ländern gekommen.*

◀ *Vortragspause im Universitäts-Hauptgebäude: dichtes Gedränge am Stand des Verlages Ardor Scribendi, an dem neben Büchern auch die neue Webside von A. B. Ackerman, derm101.com, demonstriert wurde.*

◀ *Die Academic Brass Band leitete in der Paradieskapelle von Kloster Arnsburg den festlichen Abend ein. Ganz rechts: Christoph Loeser von der Hautklinik Gießen.*

◀ *Das traditionelle gemeinsame Essen am Samstag abend in Kloster Arnsburg – ein willkommenes Intermezzo zwischen zwei anstrengenden Vortragstagen.*

vierten Dimension in der Geschichte der Pathologie und Dermatopathologie (siehe Dermatopathol Pract Concept 2003; 9: 2, unter www.derm101.com).

Die vierte und wichtigste Perspektive war histopathologisch: in einer Serie von Vorträgen zum Thema »Lives of Lesions« wurden verschiedene Dermatosen in ihren unterschiedlichen Entwicklungsstadien dargestellt, so zum Beispiel der Lupus erythematosus, die Mycosis fungoides und die solare Keratose (A. B. Ackerman, New York), die Prurigo pigmentosa und das Keratoakanthom (A. Böer, Frankfurt), der Naevus sebaceus (B. Cribier, Strasbourg), die Necrobiosis lipoidica (C. Diaz, Freiburg), die Pityriasis lichenoides (M. Hantschke, Friedrichshafen), das Erythema exsudativum multiforme (W. Meigel, Hamburg), die Krankheiten der Pemphigus-Gruppe (C. Rose, Würzburg), die lymphomatoide Papulose (C. Sander, München), die leukozytoklastische Vaskulitis (O. Sangueza, Winston-Salem), die Lipodermatosklerose (M. Tronnier, Hildesheim) und der Lichen planus (N. Wroblewski, Gießen).

Eine weitere Perspektive war dermatoskopisch: Harald Kittler (Wien) berichtete über seine Erfahrungen mit der auflichtmikroskopischen Langzeitkontrolle pigmentierter Tumoren. Bei etwa vier Prozent aller untersuchten Läsionen wurde eine Vergrößerung festgestellt. Diese erfolgte bei melanozytären Naevi recht gleichmäßig, während initiale Melanome häufig eine fokale Vergrößerung und eine Änderung auflichtmikroskopischer Strukturen (z. B. Auftreten von »Pseudopodien« oder »Blackdots«) zeigten (siehe J Am Acad Dermatol 2000; 43: 467–476; Arch Dermatol 2001; 137: 1590–1995). Michael Tronnier (Hildesheim) beschrieb die Auswirkungen der experimentellen Irritation melanozytärer Naevi auf deren histopathologisches Erscheinungsbild. So kommt es nach erythematogener UV-Exposition zu reversiblen Veränderungen, die ein Melanom simulieren können (u. a. vermehrt Einzelmelanozyten, suprabasale Melanozyten). Aufgrund des symmetrischen Aufbaus der Naevi, des Fehlens von Kernatypien sowie histopathologischer Hinweise auf die Irritation (u. a. Parakeratose mit Serumeinschlüssen) ist eine spezifische Diagnose dennoch in der Regel möglich (siehe u. a. Hautarzt 2000; 51: 561–566). Dieter Metze (Münster) gab einen Überblick über die Veränderungen, die im Rahmen der Regression von Neoplasien beobachtet werden, und Eva-Bettina Bröcker und Reinhard Gillitzer (Würzburg) diskutierten die Dynamik der Dermatopathologie aus einer grundlagenorientierten Sicht in Bezug auf die Karzinogenese und die Entwicklung entzündlicher Dermatosen.

Einer der Höhepunkte der Veranstaltung war ein Vortrag von Peter Friedl

(Würzburg) zum Thema »The Dynamic of Invasion.« In mikroskopischen Zeitrafferaufnahmen demonstrierte Friedl unterschiedliche Formen der Zellmigration in einer dreidimensionalen extrazellulären Matrix: von Einzelzellen, die über Adhäsionsrezeptoren (u.a. Integrine) Verbindungen mit Matrixfasern eingehen, sich an diesen vorwärts ziehen und schließlich die Verbindungen wieder kappen, im Verlaufe ihrer Wanderung eine Spur durchschnittener Fasern hinterlassend, über Einzelzellen mit geringem Integringehalt (z.B. Lymphozyten), die sich stark verformen und sich dadurch amöboid zwischen Matrixfasern hindurchschlängeln können, bis hin zu ganzen Zellverbänden, die als geschlossene Funktionseinheit mit unterschiedlicher Aufgabenverteilung migrieren, wie dies u.a. bei der Angiogenese und der Wanderung von Tumorzellen beobachtet wird (siehe Cell Mol Life Sci 2000; 57: 41–64).

Neben den wissenschaftlichen gab es auch gesellschaftliche Höhepunkte. Diese reichten vom Begrüßungsabend im Gießener Liebig-Museum, begleitet von einer Chemie-Vorlesung im Stile Justus von Liebigs, über die Pausen im wissenschaftlichen Programm, in denen die Teilnehmer nicht nur reichlich bewirtet wurden, sondern auch Gelegenheit hatten, an einem großen Monitor die Fortbildungsangebote der neuen homepage von Bernard Ackerman zu studieren (www.derm101.com; u.a. mit einem ausführlich erläuterten klinisch-histopathologischen Quiz und der Zeitschrift *Dermatopathology: Practical and Conceptual*), bis hin zum traditionellen Abendessen in Kloster Arnsburg, das erneut von musikalischen Darbietungen der Academic Brass Band eingeleitet und begleitet wurde. Das 7. Gießener Dermatohistologische Kolloquium setzte die inzwischen schon zwölfjährige Tradition hochkarätiger Fortbildungsveranstaltungen in Gießen gelungen fort. Sämtliche Vorträge des Kolloquiums wurden aufgenommen und können im Internet abgerufen werden (unter www.uniklinikum-giessen.de/derma).

Die **Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie** fand diesmal in Hamburg statt, organisiert von den Hautkliniken des Universitätskrankenhauses Eppendorf und des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg. Die Atmosphäre war genauso familiär wie in Gießen, und ein Abend im Hamburger Völkerkundemuseum – mit gemeinsamem Essen und Führungen durch die Ausstellungsräume – war ein willkommener Kontrapunkt zum wissenschaftlichen Programm. Im Unterschied zum Gießener Kolloquium hatte die ADH-Tagung kein zentrales Thema, sondern behandelte verschiedene Aspekte der Dermatopathologie. Neben dem traditionellen Schnittseminar und Kursen über kutane Lymphome und infektiöse Dermatosen, zusammengestellt von Peter von den Driesch und Andrea von Stemm (Hamburg), gab es auch ein von Wolfgang Weyers (Freiburg) organisiertes und moderiertes »klinisch-pathologisches Konsil,« in dem schwierige und interessante Fälle vorgestellt und diskutiert wurden.

Zu den Schwerpunkten der Tagung zählten Tumoren der Haut, infektiöse Hautkrankheiten und bullöse Dermatosen. In einem der interessantesten Vorträge behandelte Roland Moll (Marburg) die Differenzialdiagnose kutaner Filiae. So sei zum Beispiel in der Regel eine Unterscheidung zwischen Metastasen duktaler und gastrointestinaler Karzinome möglich, da erstere positiv für Cytokeratin-7 und negativ für Cytokeratin-20 seien, während letztere ein umgekehrtes Expressionsmuster zeigten. Auch die Herkunft anderer Metastasen lasse sich immunhistochemisch eingrenzen (z.B. TTF-1-Expression bei Metastasen von kleinzelligen Karzinomen und Adenokarzinomen der Lunge, fehlende E-Cadherin-Expression bei Metastasen lobulärer Mamma-Karzinome und Siegelring-Karzinome des Magens, CA125-Expression bei Metastasen von Karzinomen des weiblichen Genitaltraktes).

Tim McCalmont (San Francisco) ging auf die Diagnostik infektiöser Dermatosen ein. In den meisten Fällen seien mit Hämatoxylin und Eosin gefärbte Schnitte ausreichend, um eine spezifische Diagnose zu stellen. Bei besonderen Fragestellungen stelle die PCR-Diagnostik eine wichtige Ergänzung dar. Vor allem bei der Lues und bei Herpesvirus-Infektionen zeichne sich die PCR durch eine hohe Sensitivität und Spezifität aus, während ihre Sensivität bei anderen Infektionen geringer sei. So berichtete McCalmont über einen Fall von mykobakterieller Daktylitis, bei dem Spezialfärbungen und die PCR wiederholt negativ gewesen seien, ehe Mykobakterien kulturell nachgewiesen wurden. Auch auf das Problem falsch-positiver PCR-Ergebnisse durch Kontamination mit Erregern (wie z.B. humanen Papillomviren) ging McCalmont ein.

Zum Abschluss der Veranstaltung berichtete Michael Hertl (Erlangen) über neue Aspekte in der Pathogenese bullöser Dermatosen. Bei diesen traditionell als Erkrankungen des humoralen Immunsystems dargestellten Dermatosen kommt autoreaktiven T-Lymphozyten eine zentrale Rolle zu. So ist der Pemphigus vulgaris mit besonderen HLA-Klasse II-Allelen (DRB1*0402

◄ *Der 1. Walter F. Lever Festvortrag hatte den Titel »Dermatohistopathologie: Von der Deskription zur Funktion.« Der Festredner, Helmut H. Wolff (links), hier mit Gundula Schaumburg-Lever und dem Vorsitzenden der ADH, Michael Tronnier.*

und DQB1*0503) assoziiert, über die das Autoantigen, Desmoglein 3, T-Helfer-Zellen präsentiert wird. Im Unterschied zu Personen ohne diese HLA-Allele wurden bei Personen mit den Pemphigus-assoziierten Allelen gehäuft autoreaktive TH1-Zellen gegenüber Desmoglein-3 nachgewiesen, ohne dass es zur Manifestation eines Pemphigus kam. Die Krankheit entwickelte sich nur bei Patienten, die gleichzeitig gegenüber Desmoglein 3 sensibilisierte TH2-Zellen aufwiesen. Die Produktion von Autoantikörpern gegen Desmoglein 3 scheint auf einer Stimulation von B-Lymphozyten durch autoreaktive TH2-Zellen zu beruhen (siehe J Immunol 2003; 170: 635 – 642).

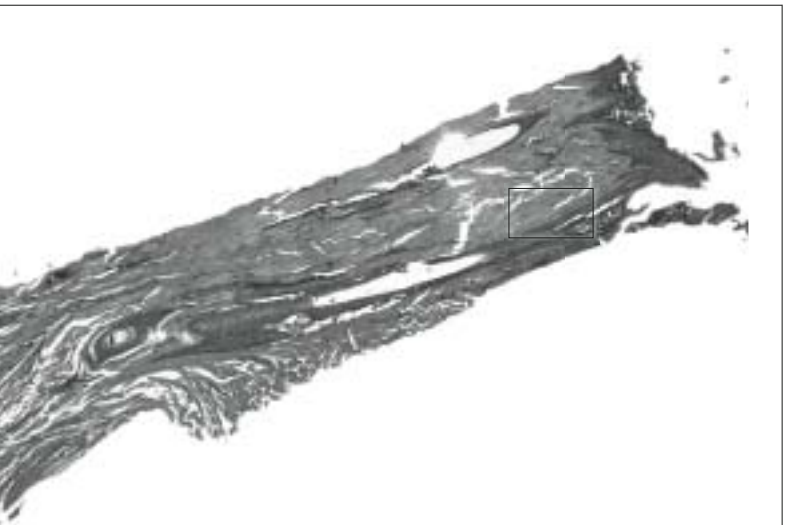
Neben vielen weiteren interessanten Vorträgen wartete die ADH-Tagung mit zwei Neuerungen auf. Erstmals vergeben wurde der nach dem »Vater« der ADH benannte Steigleder-Preis für Dermatohistologie, den sich in diesem Jahr Mosaad Megahed (Düsseldorf) und Almut Böer (Frankfurt) teilten. Erstmals gehalten wurde der Walter F. Lever Festvortrag. Der erste Festredner, Helmut H. Wolff (Lübeck), ließ den Weg der Dermatohistologie von der Morphologie zur Biologie Revue passieren und führte in diesem Zusammenhang ein Zitat von Goethe an, das sich auch gut als Motto für das Gießener Kolloquium geeignet hätte: *»Betrachten wir ... alle Gestalten, besonders die organischen, so finden wir, daß nirgend ein Bestehendes, nirgend ein Ruhendes, ein Abgeschlossenes vorkommt, sondern daß vielmehr alles in einer steten Bewegung schwanke. ... Wollen wir also eine Morphologie einleiten, so dürfen wir nicht von Gestalt sprechen , sondern, wenn wir das Wort brauchen, uns allenfalls dabei nur die Idee, den Begriff oder ein in der Erfahrung nur für den Augenblick Festgehaltenes denken. Das Gebildete wird sogleich wieder umgebildet, und wir haben uns, wenn wir einigermaßen zum lebendigen Anschaun der Natur gelangen wollen, selbst so beweglich und bildsam zu erhalten, nach dem Beispiele, mit dem sie uns vorgeht.«*

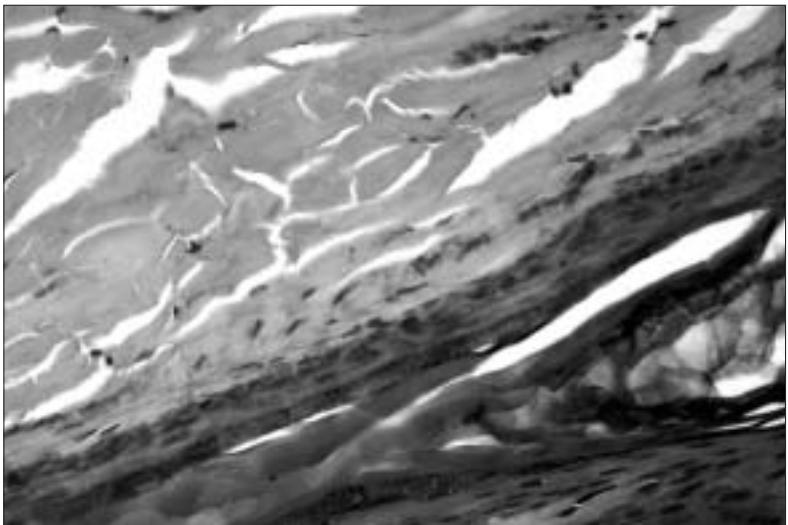
Bilderbuch der Biopsie

In der Medizin wie in allen anderen Bereichen des Lebens gibt es Probleme, deren Bedeutung unterschätzt wird, weil sie niemals angesprochen werden. Eines der Probleme bei der Durchführung von Biopsien ist der Transfer des entnommenen Gewebestückes vom Patienten in das Formalinröhrchen. Dieser einfache Vorgang wird durch Adhäsionskräfte erschwert, die das feuchte Gewebestück an Oberflächen haften lassen. Haftet das Gewebestück an der Kürette oder Pinzette, werden nicht selten leere Formalinröhrchen eingeschickt. Mindestens ebenso oft bleiben Gewebestücke am Rande des Formalinröhrchens haften und werden dann beim Zuschrauben des Deckels eingequetscht. Wegen der resultierenden Quetsch-Artefakte und der fehlenden Fixierung ist die Beurteilbarkeit solcher Präparate erheblich eingeschränkt.

Die Größenordnung dieses Problems sollte nicht unterschätzt werden. In größeren dermatohistopathologischen Labors vergeht keine Woche ohne fehlende oder im Deckel eingeschraubte Präparate. Bei der Durchführung von Biopsien sollte sich der Operateur daher trotz aller zeitlichen Anspannung stets mit einem kurzen Blick davon überzeugen, dass das Gewebestück tatsächlich im Formalin schwimmt.

▼ *Das vorliegende Biopsat wurde mit einer 4mm-Stanze entnommen, dann jedoch zwischen Hals und Deckel des Formalinröhrchens eingeschraubt. Die damit verbundene Quetschung führte zu einer Verdichtung des Bindegewebes, die fälschlich den Eindruck einer Fibrose hervorruft. Die zerquetschten Entzündungszellen sind nicht mehr spezifisch zu identifizieren.*





Der besondere Fall

Disseminierter kutaner Lupus erythematosus

Vorgestellt von
Wolfgang Weyers (Freiburg)

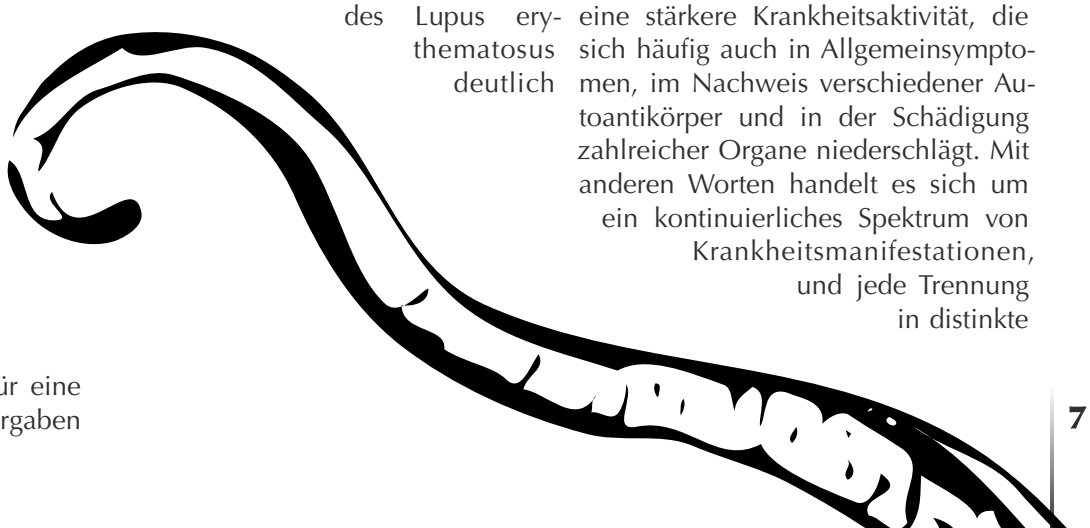
Eine 26jährige Patientin gab an, vor einem halben Jahr erstmals Hautveränderungen im Gesicht bemerkt zu haben, die seitdem in wechselnd starker Ausprägung vorhanden seien. Im weiteren Verlauf seien auch Hautveränderungen am Stamm und an den Extremitäten aufgetreten. Subjektiv fühle sie sich gesund und leistungsfähig. Der auffälligste klinische Befund war eine ausgeprägte Rötung und Schwellung beider Wangen. Bis auf fokale Krusten war die Hautoberfläche in diesem Bereich unverändert. Die Rötung griff geringgradig auf die Nase über, so dass das typische Bild eines »Schmetterlingserythems« entstand. Zusätzlich wies die Patientin disseminierte rötliche Maculae, Papeln und Plaques im Gesicht, am Stamm und an den Extremitäten auf, deren Durchmesser zwischen wenigen Millimetern und etwa zwei Zentimetern schwankte und die teilweise anulär oder retikulär angeordnet waren. Fokal fanden sich angedeutete Vesikel sowie runde Erosionen.

Der klinische Befund war diagnostisch für einen Lupus erythematosus. Auch das histopathologische Bild eines superfiziellen und tiefen perivaskulären Lymphozyteninfiltrates mit interstitieller Muzinvermehrung und fokalen vakuolären Veränderungen an der dermoepidermalen Junktion war typisch. In der direkten Immunfluoreszenz fanden sich keine Niederschläge von IgG und Komplement (C3) an der Junktion. Im Serum waren antinukleäre Antikörper in einem Titer von 1:640 sowie anti-Sm-Antikörper nachweisbar. Die Leukozytenzahl war mit 3300/µl reduziert, die BSG lag bei 43/80. Die übrigen Laborparameter waren unauffällig. Eine Photosensitivität lag nicht vor. Anhaltspunkte für eine Beteiligung innerer Organe ergaben sich nicht. Damit waren die für die Diagnose eines systemischen Lupus erythematosus geforderten vier von elf Kriterien des American College of Rheumatology erfüllt (Schmetterlingserythem, positive antinukleäre Antikörper, weitere Auto-Antikörper, Blutbildveränderungen). Dennoch stellten Internisten, denen die Patientin zum Ausschluss einer Beteiligung innerer Organe vorgestellt wurde, die Diagnose eines diskoiden Lupus erythematosus mit dem Zusatz, es bestehe *»kein sicherer Hinweis auf systemische Verlaufsform.«* Als im weiteren Verlauf SSA-Antikörper nachweisbar wurden, wurde das Krankheitsbild als subakut kutaner Lupus erythematosus eingeordnet.

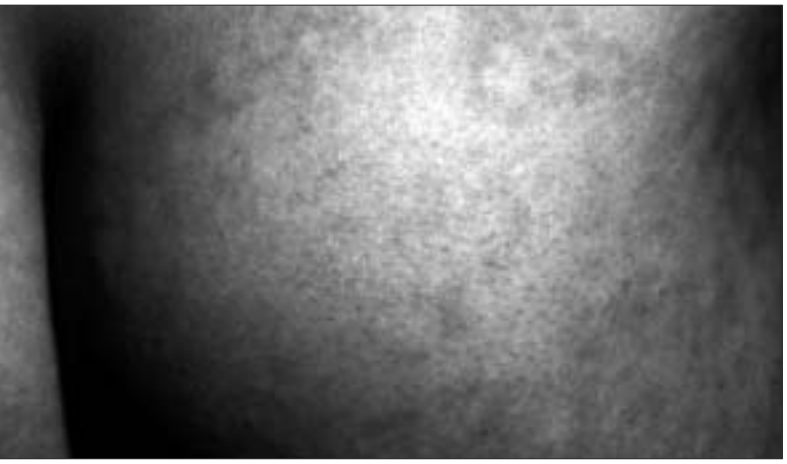
Die Patientin wurde anfangs mit 50 mg Prednisolon und 400 mg Hydroxychloroquin (Quensyl) pro Tag behandelt. Hierunter kam es zu einer deutlichen Besserung, die auch nach Absetzen von Hydroxychloroquin und Dosisreduktion auf 5 mg Prednisolon jeden 2.Tag anhielt. Nach einem Jahr war die Patientin unter dieser Therapie und externem Lichtschutz völlig erscheinungsfrei. Obwohl antinukleäre Antikörper und SSA-Antikörper in niedrigen Titerstufen nachweisbar blieben, wurde die systemische Therapie ein halbes Jahr später abgesetzt. Nach weiteren fünf Jahren war die Patientin weiterhin erscheinungs- und beschwerdefrei.

Das Besondere dieses »besonderen Falles« liegt darin, dass die Unzulänglichkeiten der Klassifikation des Lupus erythematosus deutlich werden. Die Auseinandersetzung darüber, ob bei der Patientin ein systemischer LE vorlag oder nicht, war müßig, denn der Lupus erythematosus ist stets eine Systemkrankheit. Die Manifestationen dieser Krankheit können unterschiedlich sein; manchmal entwickeln sich rasch Beschwerden von Seiten zahlreicher Organe, manchmal bleiben die Beschwerden langfristig auf ein Organ beschränkt, wie zum Beispiel die Niere oder die Gelenke. Dass ein solch monosymptomatischer Verlauf am Hautorgan besonders häufig beobachtet wird, ist kein Wunder, denn an der Haut sind wegen ihrer exponierten Lage schon geringfügige Veränderungen wahrnehmbar.

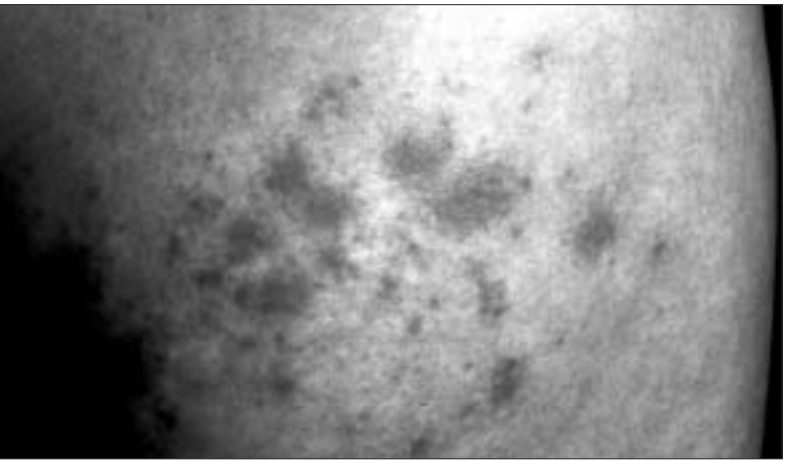
Für den Lupus erythematosus gilt die alte und einfache Regel: wenn's einer schlimm hat, hat er's schlimm, und wenn er's nicht schlimm hat, hat er's nicht schlimm. Hat ein Patient an der Haut nur wenige diskoide Läsionen, die die Funktion des Hautorgans nicht einschränken und nur deshalb wahrgenommen werden, weil sie für den Beobachter offen zutage liegen, so sind Veränderungen an anderen Organen meist ebenso gering ausgeprägt, gehen nicht mit signifikanten Funktionsstörungen einher und entziehen sich daher dem Nachweis. In solch leichten Fällen des LE, einer im wesentlichen durch autoreaktive T-Zellen vermittelten Erkrankung, fehlen auch Autoantikörper, die als sekundäres Phänomen erst in stärker ausgeprägten Fällen nachweisbar werden. Liegen dagegen disseminierte Hautveränderungen vor, so ist dies ein Hinweis auf eine stärkere Krankheitsaktivität, die sich häufig auch in Allgemeinsymptomen, im Nachweis verschiedener Autoantikörper und in der Schädigung zahlreicher Organe niederschlägt. Mit anderen Worten handelt es sich um ein kontinuierliches Spektrum von Krankheitsmanifestationen, und jede Trennung in distinkte



◄ *Akuter Lupus erythematosus: Neben dem typischen »Schmetterlingserythem« sieht man kleinfleckige Erytheme an der Stirn und an den Armen.*

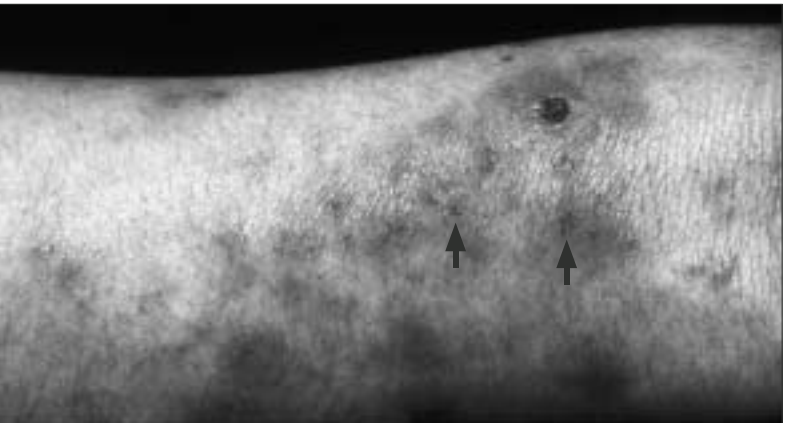


◄ *Akuter Lupus erythematosus: Kleinfleckige, teilweise retikulär angeordnete Erytheme am Gesäß.*



◄ *Akuter Lupus erythematosus: Konfluenz kleiner erythematöser Papeln zu unscharf begrenzten Plaques.*

◄ *Akuter Lupus erythematosus: kleinfleckig disseminierte Erytheme an den Unterarmen.*

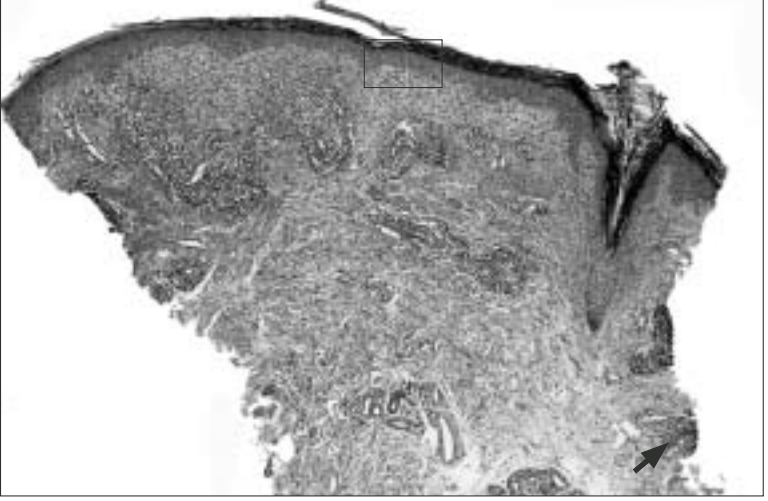


◄ *Akuter Lupus erythematosus: Unscharf begrenzte Erytheme in Assoziation mit kleinen Bläschen (Pfeile) und einer runden Erosion.*

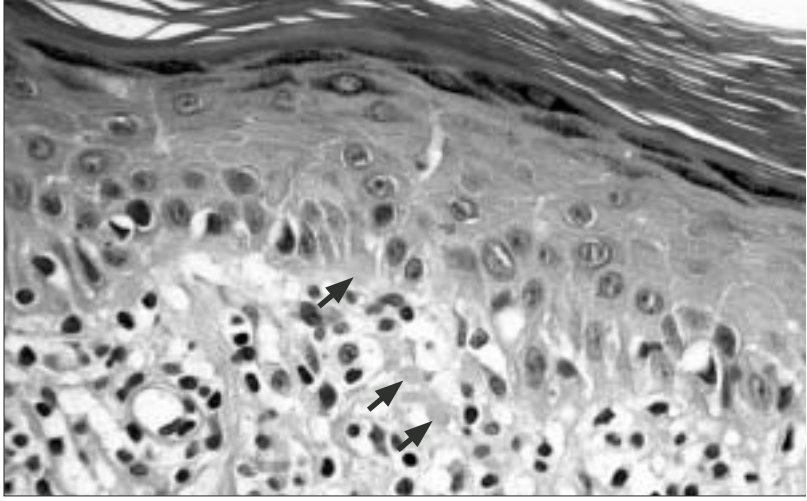
Gruppen tut der Natur Gewalt an. Natürlich kann es sinnvoll sein, unterschiedliche Manifestationen, die einer differenten Therapie bedürfen, voneinander abzugrenzen; diese aber zum Gegenstand differenzialdiagnostischer Erwägungen zu machen, ist abwegig.

Versuche, den Lupus erythematosus anhand seiner Hauterscheinungen zu klassifizieren, reichen weit über ein Jahrhundert zurück. Im Jahre 1872 unterschied Moriz Kaposi eine mit *»scheibenförmigen Flecken«* einhergehende Variante, die er als »Lupus erythematosus discoides« bezeichnete, und eine disseminierte Form, den »Lupus erythematosus discretus et aggregatus,« der *»durch die Gegenwart stecknadelkopf- bis linsengroßer getrennt stehender und zu Gruppen angeordneter Flecke«* gekennzeichnet sei. Während bei der ersten Verlaufsform *»das Gesamtbefinden der Kranken… während des jahrelangen Bestandes des Lupus erythematosus vollkommen ungestört«* bliebe, träten bei der zweiten *»bisweilen sehr mässige, manchmal jedoch sehr intensive locale und auch bedrohliche, ja letale Allgemeinerscheinungen auf.«* Ein völlig anderer Ansatz zur Klassifikation des Lupus erythematosus wurde 1940 von Irgang vorgestellt. Anhand der betroffenen Hautschichten unterschied Irgang zwischen einer oberflächlichen Form (dermo-epidermal, dem klassischen diskoiden Lupus erythematosus entsprechend), einer mittleren Form (dermal, entsprechend dem Lupus erythematosus tumidus) und einer tiefen Form (subkutan, entsprechend dem Lupus profundus).

Ende der 70er Jahre klassifizierten Gilliam und Sontheimer den Lupus erythematosus nach dem Akuitätsgrad der Hautveränderungen. Den diskoiden Lupus erythematosus und den Lupus profundus fassten sie als chronischen kutanen LE zusammen und stellten ihm dem akuten kutanen LE gegenüber, der durch das Schmetterlingserythem, generalisierte Erytheme und/oder bullöse Läsionen gekennzeichnet sei. Während der chronische kutane LE in der Regel nicht systemisch verlaufe und Folge einer T-Zellvermittelten Immunreaktion sei, sei der akute kutane LE Ausdruck einer Immunkomplexkrankheit im Rahmen



▲ *Akuter Lupus erythematosus: Dichtes Lymphozyteninfiltrat um Blutgefäße in der oberen und in der tiefen (Pfeil) Dermis.*



▲ *Akuter Lupus erythematosus: Vakuoläre Veränderungen an der Junktion und einzelne nekrotische Keratinozyten (Pfeile), die teilweise in die obere Dermis abgetropft sind.*

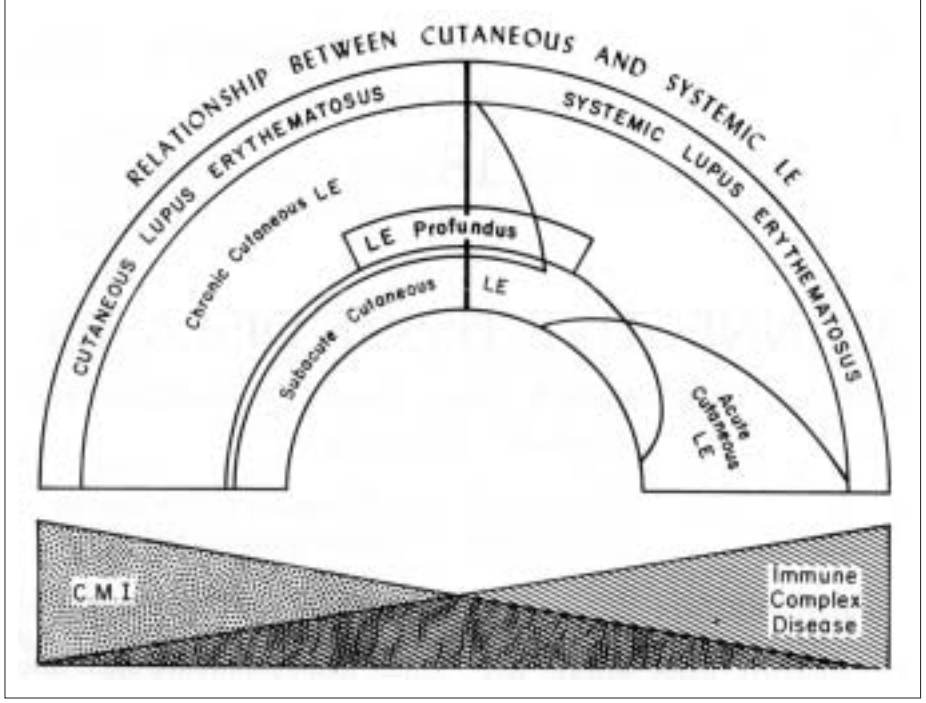
eines systemischen LE. Außerdem beschrieben die Autoren einen intermediären Typ, den subakut kutanen Lupus erythematosus, der vom diskoiden LE *»mikroskopisch gewöhnlich nicht zu unterscheiden«* sei, klinisch jedoch mit zahlreichen, symmetrisch verteilten, nicht vernarbenden Läsionen einhergehe. Patienten mit subakut kutanem LE zeigten häufig Hinweise auf eine *»milde Systembeteiligung,«* meist in Form von Gelenkschmerzen und Fieber, jedoch keine bedrohlichen Komplikationen.

Die Klassifikation von Gilliam und Sontheimer fand rasch Eingang in dermatologische Lehrbücher. Dies ist verwunderlich und bedauerlich, denn sie steckt voller Fehler. So wurde die traditionelle Gegenüberstellung von kutanem und systemischem LE beibehalten, als sei die Haut kein Bestandteil des Organsystems. Das »Schmetterlingserythem« wurde als Manifestation des akuten kutanen LE vom chronischen kutanen LE abgegrenzt, obwohl der Begriff von Ferdinand Hebra ursprünglich für Läsionen eingeführt wurde, die alle Charakteristika eines chronisch-diskoiden LE aufwiesen, und dies bereits Mitte des 19. Jahrhunderts, als der LE noch als reine Hautkrankheit galt. Histopathologisch unterscheiden sich Manifestationen des akuten kutanen LE nicht prinzipiell von denen des chronisch-diskoiden LE: zwar finden sich als Ausdruck der Akuität einige Besonderheiten, die auch in akuten Läsionen anderer Hautkrankheiten nachweisbar sind (z. B. Beteiligung neutrophiler Granulozyten, deutliches Ödem), im Vordergrund stehen jedoch Zeichen einer T-Zell-vermittelten Interface-Dermatitis. Die Darstellung des Schmetterlingserythems sowie exanthematischer und bullöser Manifestationen des LE als Ausdruck einer Immunkomplex-Krankheit ist völlig abwegig. Eine Immunkomplex-Vaskulitis ist eine äußerst seltene Komplikation des LE, die mit dem eigentlichen Krankheitsprozess nur indirekt in Zusammenhang steht.

Als Gilliam und Sontheimer ihre Klassifikation des Lupus erythematosus vorstellten, erklärten sie, *»wie bei jeder willkürlichen Unterteilung eines Krankheitskontinuums«* seien *»überlappende Formen«* zu erwarten. *»Die Information bezüglich der Prognose, die durch die Erkennung unterschiedlicher Typen des LE gewonnen«* werde, rechtfertige jedoch den Versuch, *»eine hilfreichere und einheitliche Klassifikation zu entwickeln.«* Dem ersten Teil dieser Aussage kann man nur beipflichten. Dass »überlappende Formen« häufig sind, ergibt sich schon aus der unscharfen Definition der einzelnen morphologischen Typen, deren Abgrenzung durch die Einführung eines »intermediären Typs« nicht erleichtert wurde. Die wesentlichen Merkmale des subakut kutanen LE – zahlreiche symmetrisch verteilte, nicht vernarbende Läsionen – gelten für alle eruptiven entzündlichen Dermatosen und treffen in gleicher Form auf den akuten kutanen LE zu. Patienten, die gleichzeitig eruptive Läsionen und chronische vernarbende Herde aufweisen, wurden bereits in Sontheimers erster Arbeit zum subakut kutanen LE geschildert.

Um die Hauptformen des kutanen Lupus erythematosus klarer voneinander abzugrenzen, wurden daher zusätzliche Kriterien formuliert. Für den subakut kutanen LE waren dies eine ausgeprägte Photosensitivität, der Nachweis von SSA-Antikörpern und eine »milde Systembeteiligung.« Die Klassifikation des kutanen LE wird deshalb häufig von den Ergebnissen einer Durchuntersuchung abhängig gemacht, und nicht selten wird die ursprüngliche Einordnung im weiteren Verlauf modifiziert. Dies geschah auch im vorliegenden Fall, der alle Kriterien eines akuten kutanen LE erfüllte (Schmetterlingserythem, generalisierte Erytheme, fokal kleine bullöse Läsionen). Da aber die direkte Immunfluoreszenz negativ war, ds-DNA-Antikörper fehlten, SSA-Antikörper in niedrigen Titern nachweisbar waren und eine nur »milde Systembeteiligung« vorlag, wurde trotz fehlender Photosensitivität die Diagnose eines subakut kutanen LE gestellt. Mit anderen Worten diente die Einordnung der Hautveränderungen nicht als Indikator für den Schweregrad der Erkrankung, sondern der Schweregrad der Erkrankung als Parameter für die Einordnung der Hautveränderungen. Damit wird das Prinzip, das die Klassifikation des kutanen LE rechtfertigen soll, auf den Kopf gestellt.

Ist es sinnvoll, die kutanen Manifestationen des LE zu klassifizieren, um dadurch Hinweise auf die Prognose zu gewinnen, wie dies Gilliam und Sontheimer gefordert haben? Im Prinzip ja. Aber es ist nicht einfach. Der Verlauf des Lupus erythematosus ist



▲ *Je konfuser die Konzepte, desto aufwendiger ihre graphische Darstellung: Was für Aliberts „Baum der Dermatosen" und Brocqs „Nebel der Dermatosen" galt, gilt in gleicher Form für das Schema zur Klassifikation des kutanen Lupus erythematosus nach Gilliam und Sontheimer.*

sehr unterschiedlich und im Einzelfall nicht vorherzusagen. Wer hätte angesichts der Hautveränderungen der hier geschilderten Patientin die Prognose gewagt, dass sie schon bald wieder erscheinungsfrei sein und dies auch ohne Therapie auf Dauer bleiben werde? Gibt es nicht genug Beispiele von Patienten, die die gleichen Hautveränderungen aufweisen und binnen kurzem schwere Komplikationen entwickeln? Wegen der sehr wechselhaften Beteiligung unterschiedlicher Organe, einschließlich der Haut, ist in jedem Fall von Lupus erythematosus eine Statuserhebung indiziert. Ergeben sich dabei pathologische Befunde, sind diese bezüglich Prognose und Therapie spezifisch zu bewerten. Eine genaue Erfassung einzelner Befunde – von der Lupus-Dermatitis mit und ohne Beteiligung der Epidermis über die Lupus-Pannikulitis und Lupus-Arthritis bis hin zur Lupus-Nephritis und Lupus-Myokarditis – ist erforderlich. Unscharf definierte oder willkürlich gewählte Konstrukte wie »systemischer LE« oder »subakut kutaner LE« sind dagegen entbehrlich, weil sie keinen zusätzlichen oder hinreichenden Informationsgehalt besitzen.

Eine Einteilung der Hautveränderungen zum Zweck der Prognoseabschätzung hat nur insofern praktische Bedeutung, als sie die Intensität und Frequenz weiter führender Untersuchungen beeinflussen kann – gemäß der Regel: Wenn's einer schlimm hat, hat er's schlimm, und wenn er's nicht schlimm hat, hat er's nicht schlimm. Bei Vorliegen weniger Herde und langer Bestandsdauer (auf die insbesondere Pigmentverschiebungen, eine Atrophie und Narbenbildung hinweisen) ist die Wahrscheinlichkeit schwerer extrakutaner Manifestationen geringer als bei akutem Auftreten disseminierter Läsionen. Dieser Abstufung wurde schon 1872 von Moriz Kaposi mit seiner Unterscheidung zwischen dem »Lupus erythematosus discoides« und dem »Lupus erythematosus discretus et aggregatus« Rechnung getragen. Die neueren Klassifikationen stellen demgegenüber keinen großen Fortschritt dar.

Literatur:

Kaposi M. Neue Beiträge zur Kenntnis des Lupus erythematosus. Arch Derm Syph 1872; 4: 36–78.

Irgang S. Lupus erythematosus profundus. Report of an example with clinical resemblance to Darier-Roussy sarcoid. Arch Derm Syph (Chic) 1940; 42: 97–108.

Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus. A cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. Arch Dermatol 1979; 115: 1409–1415).

Gilliam JN, Cohen SB, Sontheimer RD, Moschella SL. Conncetive tissue diseases. In: Moschella SL, Hurley HJ (eds.) Dermatology, 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 1985, 1087–1135.

Impressum

Herausgeber:
Zentrum für Dermatopathologie Freiburg

Anschrift:
Rosastraße 9, 79098 Freiburg,
Tel: 0761-316 25, Fax: 0761-3 97 72

e-mail:
info@zdpf.de

Internet:
www.zdpf.de

Schriftleitung und redaktionelle Verantwortung:
Wolfgang Weyers, Carlos Diaz, Imke Weyers, Susanna Borghi

Druck:
Druckerei Borchert, Weil-Haltingen

Satz und Gestaltung:
kwasibanane, Freiburg
www.kwasibanane.de

Auflage: 4.800

pink & blue erscheint 2 bis 3 mal jährlich.
Erscheinungsdatum dieser Ausgabe:
15. 5. 2003

Wenn Sie Fragen oder Anregungen haben:

Zentrum für Dermatopathologie Freiburg,
Postfach 1268,
79012 Freiburg,
Tel: 0761-3 16 25
Fax: 0761-3 97 72
e-mail: info@zdpf.de

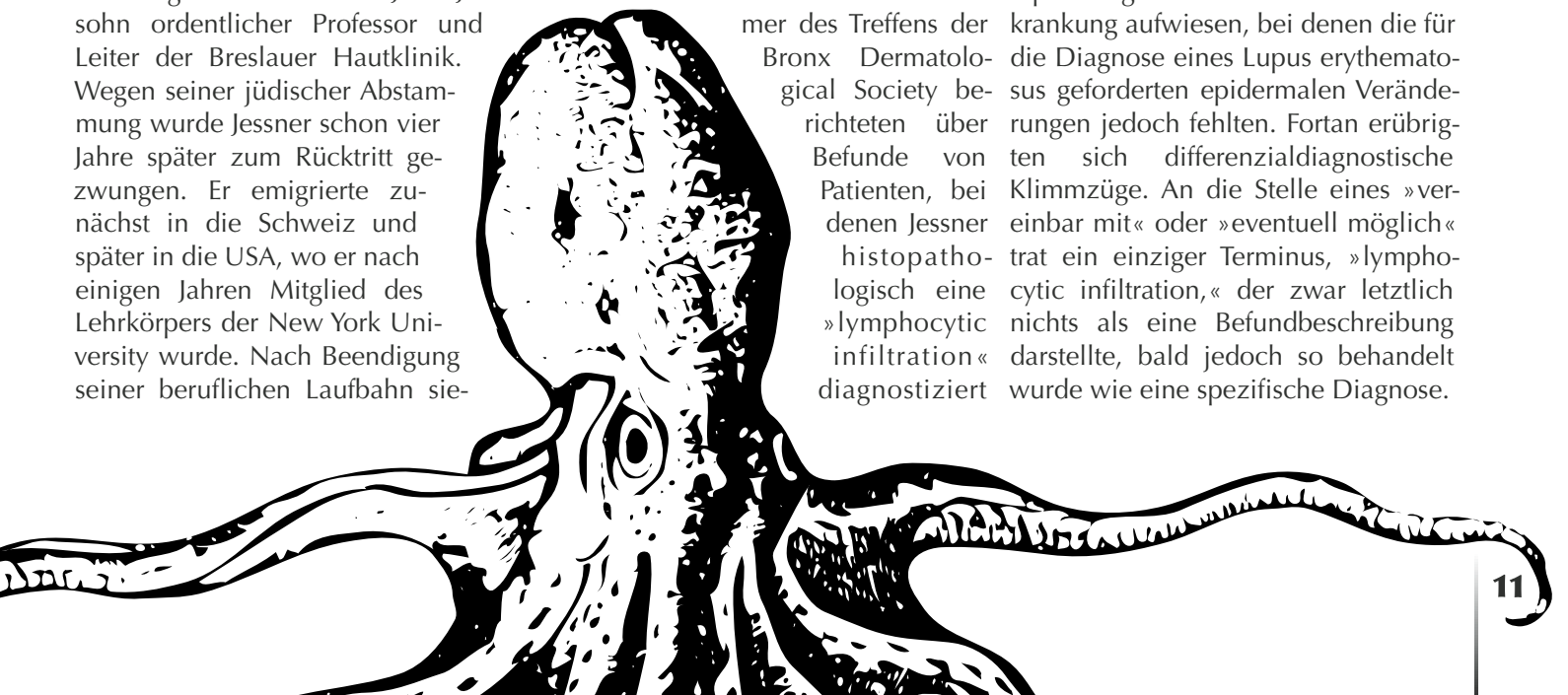
Memories

Lymphocytic infiltration – 50 Jahre

Vor 50 Jahren wurde bei einem Treffen der Bronx Dermatological Society ein Begriff eingeführt, der rein deskriptiv war und nicht den Anspruch erhob, eine eigenständige Erkrankung zu bezeichnen, der sich aber trotzdem rasch verbreitete und als spezifische Entität Eingang in dermatologische Lehrbücher fand: der Begriff »lymphocytic infiltration«.

Geprägt wurde der Begriff von Max Jessner, der damals als Professor an der New York University School of Medicine tätig war. Jessner wurde 1887 als Sohn des bekannten Dermatologen Samuel Jessner in Stolp in Pommern geboren. Nach dem Studium der Medizin in München und Königsberg erhielt er seine dermatologische Ausbildung an den Hautkliniken in Breslau unter Albert Neisser und in Bern unter Joseph Jadassohn. Aus dieser Zeit stammen Untersuchungen über das Thorium X, die zur erstmaligen therapeutischen Anwendung radioaktiver Isotope in der Medizin führten. Nach Beendigung des 1. Weltkrieges arbeitete Max Jessner zusammen mit seinem Vater in Königsberg. 1920 holte ihn Jadassohn, der als Nachfolger Neissers nach Breslau gekommen war, als Oberarzt an seine Klinik. Jessner habilitierte sich 1922, wurde 1926 außerordentlicher Professor und 1931 als Nachfolger seines Lehrers Josef Jadassohn ordentlicher Professor und Leiter der Breslauer Hautklinik. Wegen seiner jüdischer Abstammung wurde Jessner schon vier Jahre später zum Rücktritt gezwungen. Er emigrierte zunächst in die Schweiz und später in die USA, wo er nach einigen Jahren Mitglied des Lehrkörpers der New York University wurde. Nach Beendigung seiner beruflichen Laufbahn siedelte Jessner in die Schweiz über, wo er 1978 starb.

Der bekannteste wissenschaftliche Beitrag Jessners war sicher nicht sein profundester. Dem Bericht über die »lymphocytic infiltration« lagen Beobachtungen an wenigen Patienten zugrunde, die wie folgt geschildert wurden: *»Die Läsionen sind flach, diskoid, mehr oder weniger erhaben, rosa bis rötlich-braun… Die Oberfläche ist glatt, manchmal uneben. Follikuläre Hyperkeratosen fehlen. Die Konsistenz ist derb. Das Gesicht ist offensichtlich die Prädilektionsstelle, aber auch andere Körperregionen können betroffen sein. Diese Fälle müssen besonders vom Lupus erythematosus abgegrenzt werden, als welcher sie durchweg beschrieben werden… Histopathologisch sind die Veränderungen recht konstant. Die Epidermis kann vorgewölbt sein, ist aber ansonsten nicht verändert… Über die gesamte Dermis verteilt finden sich recht scharf umschriebene lymphozytäre Infiltrate, die sich manchmal bis in die Subkutis erstrecken, oft, aber nicht immer, um Gefäße und/oder Hautanhangsgebilde. Das Infiltrat besteht aus meist kleinen Lymphozyten und gewöhnlich einigen Histiozyten und Plasmazellen.«*



Verschiedene Teilnehmer des Treffens der Bronx Dermatological Society berichteten über Befunde von Patienten, bei denen Jessner histopathologisch eine »lymphocytic infiltration« diagnostiziert hatte. Ein Patient wies *»eine verdünnte Epidermis«* und *»einige follikuläre Hornpfröpfe«* auf, ein anderer zeigte eine prompte Besserung nach Behandlung mit Antimalariamitteln. Dennoch grenzte Jessner die »lymphocytic infiltration« wegen der fehlenden oder nur geringen Beteiligung der Epidermis vom Lupus erythematosus ab. Fälle von Lupus erythematosus ohne Beteiligung der Epidermis, die damals längst bekannt waren, wurden von Jessner in seiner Diskussion nicht einmal erwähnt (Arch Dermatol 1953; 68: 447 – 449).

Trotz allem stieß Jessners Beschreibung der lymphocytic infiltration auf große Resonanz. So erklärte zum Beispiel Hermann Pinkus in seinem »Guide to Dermatohistopathology«: *»Trotz des uncharakteristischen Namens und der abortiven Form, in der die Erkrankung der Welt mitgeteilt wurde, war Jessners Abgrenzung der lymphocytic infiltration vom Lupus erythematosus ein hochwillkommenes Ereignis.«* Warum war das Ereignis »hochwillkommen«? Weil es Histopathologen aus einem diagnostischen Dilemma befreite. Zuvor gab es immer Schwierigkeiten, wenn Präparate zur Ansicht gelangten, die »durchweg« als Lupus erythematosus bezeichnet wurden und auch einige histopathologische Merkmale dieser Erkrankung aufwiesen, bei denen die für die Diagnose eines Lupus erythematosus geforderten epidermalen Veränderungen jedoch fehlten. Fortan erübrigten sich differenzialdiagnostische Klimmzüge. An die Stelle eines »vereinbar mit« oder »eventuell möglich« trat ein einziger Terminus, »lymphocytic infiltration,« der zwar letztlich nichts als eine Befundbeschreibung darstellte, bald jedoch so behandelt wurde wie eine spezifische Diagnose.

Die Frage, ob es sich bei der »lymphocytic infiltration« um eine Manifestation des Lupus erythematosus handelt, wurde damit aus der täglichen Diagnostik verbannt und blieb wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten. Eine Möglichkeit, diese Frage zu klären, bildeten Langzeitstudien zur Feststellung, ob und wie viele Patienten mit lymphocytic infiltration im weiteren Verlauf typische Läsionen eines diskoiden Lupus erythematosus (DLE) entwickelten. Die umfangreichste Studie dieser Art wurde 1989 von Toonstra und Mitarbeitern vorgelegt, die erklärten, *»eine Progression in eine polymorphe Lichtdermatose, einen diskoiden Lupus erythematosus oder ein Lymphom wurde nicht beobachtet.«* Tatsächlich wiesen jedoch zwei Patienten mit lymphocytic infiltration gleichzeitig DLE-Herde auf. Anstatt diesen Befund als Hinweis auf eine mögliche Beziehung zwischen beiden Krankheitsbildern zu werten, bemerkten die Autoren lediglich, die lymphocytic infiltration und der diskoide Lupus erythematosus könnten *»simultan auftreten.«* Um Probleme zu vermeiden, wurden *»beide Patienten von der Studie ausgeschlossen,«* und nachdem dies geschehen war, war es viel leichter zu behaupten, *»Jessners lymphocytic infiltration ist eine eigenständige Entität, die nicht in einen DLE übergeht«* (Arch Dermatol 1989; 125: 1525–1530).

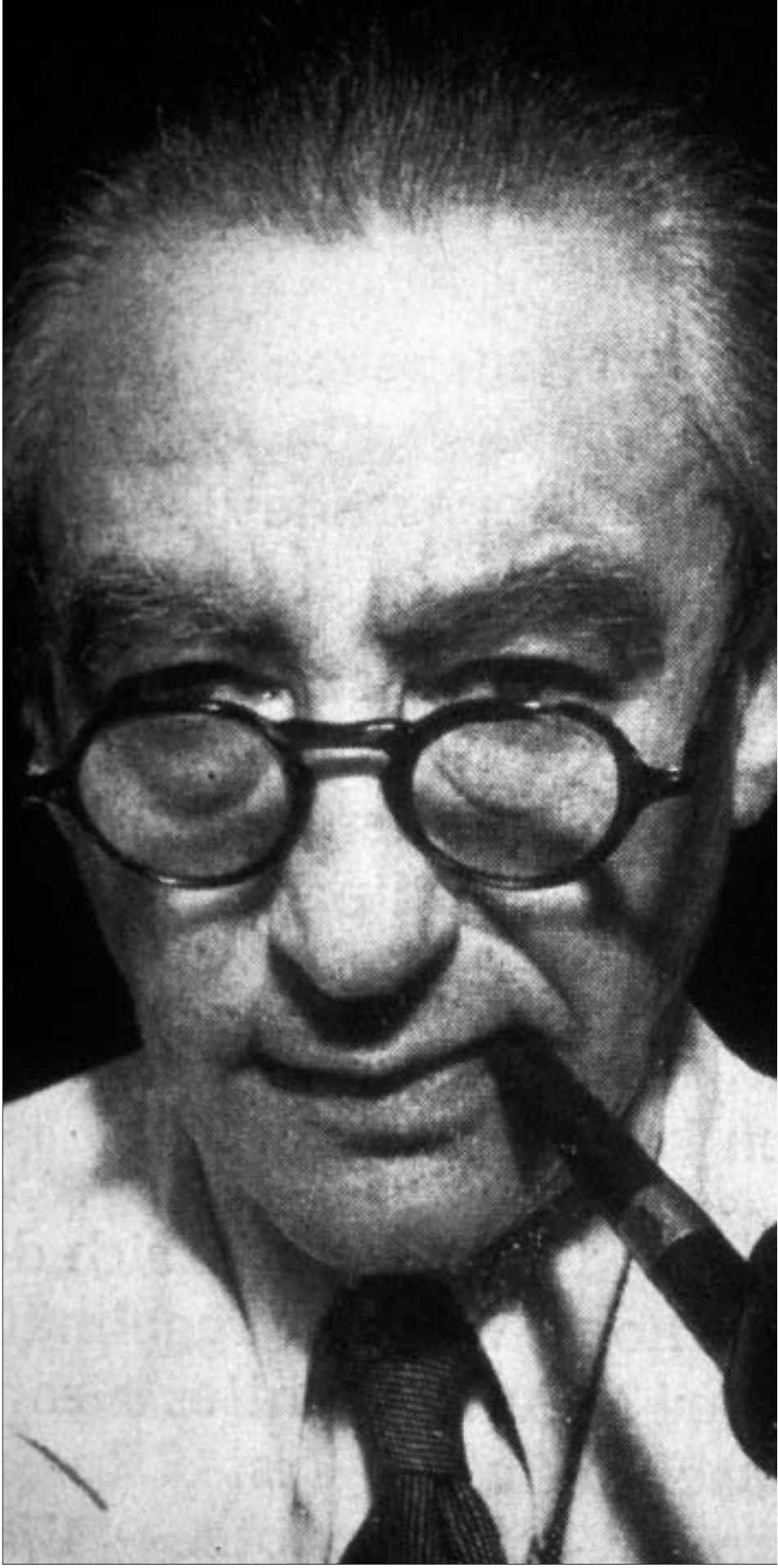
Eine andere Möglichkeit zur Prüfung von Beziehungen zwischen lymphocytic infiltration und diskoidem Lupus erythematosus waren vergleichende immunhistologische Studien. Zahlreiche solcher Studien wurden durchgeführt, und in fast allen wurden Unterschiede festgestellt, die zu einer grundsätzlichen Trennung beider Krankheitsbilder Anlass gaben. Die Parameter, die zu dieser Schlussfolgerung führten, wechselten jedoch ständig, und eine Studie widersprach der anderen. So wurde die lymphocytic infiltration anfangs als B-Pseudolymphom eingeordnet (Burg G et al. in: Goos M, Christophers E, Lymphoproliferative Diseases of the Skin, Springer 1982); später wurde klar gezeigt, dass das Infiltrat, ebenso wie beim DLE, vornehmlich aus T-Lymphozyten besteht (u.a. Br J Dermatol 1984; 110: 523–529). Willemze et al. berichteten 1984 über HLA-DR-positive T-Lymphozyten beim Lupus erythematosus, nicht jedoch bei der lymphocytic infiltration, und folgerten, dies könne *»nicht nur die Unterscheidung zwischen lymphocytic infiltration und DLE erleichtern, sondern auch Unterschiede in den Pathomechanismen widerspiegeln, was gegen eine mögliche Beziehung zwischen beiden Krankheitsbildern spricht«* (J Am Acad Dermatol 1984; 11: 832–840). Zwei Jahre später stellten Konttinen et al. das genaue Gegenteil fest, nämlich besonders viele HLA-DR-positive T-Zellen bei der lymphocytic infiltration. Obwohl sie einräumten, diese Befunde seien *»recht verschieden«* von denen Willemzes, kamen sie letztlich zum gleichen Ergebnis, nämlich dass die lymphocytic infiltration *»ausreichend charakteristisch sei, um als eigenständige Krankheitsentität zu gelten«* (J Invest Dermatol 1987; 89: 205–208).

Ein wesentliches Problem all dieser Studien bestand darin, klar definierte Untersuchungsgruppen zu bilden. Anfangs wurden Patienten, die diskrete Hinweise auf eine Epidermisbeteiligung aufwiesen, wie zum Beispiel eine leichte Atrophie oder Melanophagen im Stratum papillare, willkürlich entweder der lymphocytic infiltration oder dem Lupus erythematosus zugerechnet. Später wurden für vergleichende Studien zusätzliche Basiskriterien gefordert. Für den diskoiden Lupus erythematosus waren dies klare Zeichen einer Epidermisbeteiligung und eine positive direkte Immunfluoreszenz; für die lymphocytic infiltration eine negative Immunfluoreszenz, das Fehlen von Autoantikörpern im Serum sowie das Fehlen einer Photosensitivität und anderer Hinweise auf einen systemischen LE. Aufgrund dieses Ansatzes wurden Fälle, die für die Klärung von Beziehungen zwischen beiden Krankheitsbildern entscheidend waren, a priori ausgeklammert, nämlich Fälle von gesichertem Lupus erythematosus ohne Epidermisbeteiligung.

Um diesen Fehler zu vermeiden, wurde in einer Studie des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg ein anderer Ansatz gewählt: 72 Fälle, die klinisch und histopathologisch entweder als Lupus erythematosus oder als lymphocytic infiltration diagnostiziert worden waren, wurden im Hinblick auf klinische, serologische, histopathologische und immunhistologische Parameter nachuntersucht. Dabei ergab sich, dass drei von 20 Patienten ohne Epidermisbeteiligung, für die vollständige klinische Daten vorlagen, die Kriterien des American College of Rheumatology für einen systemischen Lupus erythematosus erfüllten. Sechs dieser Patienten wiesen anti-dsDNA-Antikörper auf , sieben eine positive direkte Immunfluoreszenz und acht eine Photosensitivität. Histopathologisch und immunhistologisch war eine Abgrenzung von der lymphocytic infiltration nicht möglich, und in mehreren Fällen war auch klinisch zunächst eine lymphocytic infiltration diagnostiziert worden. Von 16 Patienten ohne Epidermisbeteiligung, die wenigstens zehn Monate nachbeobachtet wurden, entwickelten drei im weiteren Verlauf typische DLE-Herde. Ein histopathologischer Vergleich von Patienten mit und ohne zusätzliche Zeichen eines Lupus erythematosus (positive Immunfluoreszenz, antinukleäre Antikörper oder anti-ds-DNA-Antikörper, ACR-Kriterien für einen SLE) ergab keine signifikanten Unter-

schiede (Am J Dermatopathol 1998; 20: 225 – 232).

Mit anderen Worten gibt es keine Gründe für eine Abgrenzung der lymphocytic infiltration vom Spektrum des kutanen Lupus erythematosus. *»Trotz des uncharakteristischen Namens und der abortiven Form, in der die Erkrankung der Welt mitgeteilt wurde,«* trotz der knappen Beschreibung und des Fehlens klinischer und histopathologischer Abbildungen, ist der Schluss erlaubt, dass die Patienten, über die vor 50 Jahren auf dem Treffen der Bronx Dermatological Society berichtetet wurde, an einem Lupus erythematosus litten. Für diese Einschätzung spricht schon die Erwähnung einer Atrophie der Epidermis, follikulärer Hornpfröpfe und der Besserung nach Gabe von Antimalariamitteln. Hinzu kommt, dass das Krankheitsbild des Lupus erythematosus tumidus, das 1953 nur wenig bekannt war, heute gut charakterisiert ist. Der Lupus erythematosus tumidus zeichnet sich durch nummuläre oder anuläre, oft derb infiltrierte rötliche Plaques mit unveränderter Oberfläche aus, die histopathologisch ein superfizielles und tiefes perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat und eine interstitielle Muzinvermehrung zeigen. Genau die gleichen Befunde werden bei der lymphocytic infiltration erhoben (z. B. Ackerman AB, Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases, Lea & Febinger 1978). Der Lupus erythematosus tumidus ist oft durch Licht provozierbar, wie dies auch für die lymphocytic infiltration gilt (z. B. Arch Dermatol 1969; 100: 247 – 248). Patienten mit Lupus erythematosus tumidus weisen in der Regel keine Autoantikörper und keine Niederschläge von Immunglobulinen und Komplement an der dermoepidermalen Junktion auf, ebenso wie Patienten mit lymphocytic infiltration. Damit entsprechen die Befunde genau denen, die lange Zeit zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung der lymphocytic infiltration vom Lupus erythematosus herangezogen wurden.



▲ *Max Jessner (1887 – 1978)*

Nach nunmehr 50 Jahren hat der Begriff »lymphocytic infiltration« ausgedient. Fälle dieser Art müssen nicht *»vom Lupus erythematosus abgegrenzt werden,«* wie dies von Jessner gefordert wurde, sondern stellen eine Manifestation des Lupus erythematosus dar. Aufgrund ihres Erscheinungsbildes und Verlaufs ist ein gesonderte Bezeichnung für diese Variante des Lupus erythematosus sinnvoll. Eine solche Bezeichnung existiert, und zwar nicht erst seit 50, sondern seit fast 100 Jahren: die Bezeichnung »Lupus erythematosus tumidus.«

Für Sie referiert

Die verschiedenen **Entwicklungsstadien der Balanitis plasmacellularis Zoon** waren Gegenstand einer klinisch-histopathologischen Studie des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg. Zu den frühesten histopathologischen Veränderungen zählten eine leichte Epidermishyperplasie mit Parakeratose sowie ein leichtes perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat mit wenigen Plasmazellen. Voll entwickelte Läsionen zeigten eine Atrophie der Epidermis, oberflächliche Erosionen, neutrophile Granulozyten in den oberen Epidermislagen, eine leichte Spongiose, Erythrozytenextravasate sowie ein lichenoides lympho-plasmazelluläres Infiltrat. In alten Läsionen fehlte die Epidermis teilweise völlig, und es fand sich eine Fibrose der oberen Dermis mit reichlich Siderophagen. Die genannten Veränderungen passen zur Annahme, dass die Balanitis Zoon durch leichte irritative oder traumatische Einflüsse hervorgerufen wird, die das nicht oder nur wenig verhornte Epithel von Präputium und Glans penis schädigen. Als Reaktion auf unspezifische Reize kann die Balanitis Zoon sowohl isoliert auftreten als auch vorbestehende Dermatosen überlagern. Da deren Erscheinungsbild durch die zusätzlichen Zeichen der Balanitis Zoon verändert wird, ist die Kenntnis dieses unspezifischen Reaktionsmusters wichtig, um Fehldiagnosen zu vermeiden (Weyers W et al.; Am J Dermatopathol 2002; 24: 459 – 467).

Das superfizielle Basalzellkarzinom ist histopathologisch durch mehrere kleine, scheinbar isoliert gelegene oberflächliche Tumorzellverbände gekennzeichnet. Dieses Erscheinungsbild wurde in der Literatur als Hinweis auf ein unabhängiges Entstehen der Tumoranteile gewertet und hat zum Begriff des »multizentrischen Basalzellkarzinoms« geführt. Computergestützte dreidimensionale Rekonstruktionen sprechen jedoch für eine Verbindung der verschiedenen Tumoranteile. An der University of Leicester wurden superfizielle Basalzellkarzinome nun auf früh auftretende genetische Alterationen (loss of heterozygosity am Patched 1-Lokus) untersucht. Der wiederholte Nachweis identischer Gendefekte in mehreren Nestern des gleichen Tumors sprach dafür, dass **das »multizentrische« superfizielle Basalzellkarzinom ein monoklonaler Tumor** ist (Saldanha G et al.; Br J Dermatol 2002; 147: 931 – 935).

Das maligne Melanom kann durch viele andere Tumoren simuliert werden. Zu diesen Tumoren zählt auch das atypische Fibroxanthom, dessen Zellen zur Phagozytose befähigt sind. Im Falle von Hämorrhagien werden Erythrozyten von den neoplastischen Zellen aufgenommen, die das Hämoglobin abbauen und in Form von Hämosiderin in ihrem Zytoplasma speichern. In einer Arbeit des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg werden die diagnostischen Probleme, die durch das **pigmentierte atypische Fibroxanthom** hervorgerufen werden können, anhand von neun Fällen dargestellt (Diaz-Cascajo C et al.; Am J Dermatopathol 2003; 25: 1 – 5).

Als »myofibroblastäres Sarkom« oder »Myofibrosarkom« wird ein maligner Weichteiltumor bezeichnet, der überwiegend von Myofibroblasten gebildet wird. Myofibroblasten gehen jedoch durch zunehmende Ausbildung von Myofilamenten aus Fibroblasten hervor, und fibroblastäre Sarkome, wie das Fibrosarkom und das maligne fibröse Histiozytom, können eine partielle myofibroblastäre Differenzierung zeigen. Die Existenz des »Myofibrosarkoms« als eigenständiger Tumorentität ist daher umstritten. Vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg wird über fünf maligne Weichteiltumoren mit partieller myofibroblastärer Differenzierung berichtet, die überwiegend in lichtbelasteter Haut alter Patienten auftraten und sich histopathologisch und immunhistochemisch vom malignen fibrösen Histiozytom und Fibrosarkom unterschieden. Da sie starke Ähnlichkeit mit dem Myofibrosarkom zeigten, ohne die für diesen Tumor postulierten Kriterien (Dominanz von Myofibroblasten) zu erfüllen, wurden sie als **fibroblastäres/myofibroblastäres Sarkom** bezeichnet. Nach unvollständiger Entfernung kam es in einem der fünf Fälle zu einem Lokalrezidiv. Metastasen wurden nicht beobachtet (Diaz-Cascajo C et al.: J Cutan Pathol 2003; 30: 128 – 134).

Die **Häufigkeit tumorfreier Nachexzidate nach Probebiopsien von Plattenepithel- und Basalzellkarzinomen** wurde von Dermatologen der Stanford University untersucht. Von 910 Nachexzidaten waren 217 (24 %) tumorfrei. Tumorfreie Nachexzidate waren bei Plattenepithelkarzinomen häufiger als bei Basalzellkarzinomen (40 % vs. 20 %), nach Shave-Biopsien häufiger als nach Stanzbiopsien (34 % vs. 15 %) und an Stamm und Extremitäten häufiger als an Kopf und Hals (31 % vs. 21 %). Zusätzliche Serienschnitte zur Darstellung von Tumorresiduen wurden nicht durchgeführt. Die Autoren führten die Häufigkeit tumorfreier Nachexzidate auf eine Tumorregression zurück, die wahrscheinlich durch den Prozess der Wundheilung im Anschluss an die Probebiopsie induziert werde (Swetter SM et al.; J Cutan Pathol 2003; 30: 139 – 146).

Syringome sind gutartige Neoplasien mit ekkriner oder apokriner Differenzierung. Multiple »eruptive Syringome« gelten als klinische Variante des Syringoms, obwohl das plötzliche Auftreten disseminierter Papeln für eine epitheliale Neoplasie höchst ungewöhnlich ist. Aus Chicago und Madrid wird über zwei Patienten berichtet, bei denen eruptive Syringome im Anschluss an eine juckende Dermatitis auftraten. Während Biopsien voll entwickelter Papeln typische Zeichen eines Syringoms aufwiesen, fand sich in einer initialen Läsion lediglich ein Lymphozyteninfiltrat im Bereich des oberen Abschnittes eines ekkrinen Ganges. Diese Beobachtungen wurden dahingehend interpretiert, dass **eruptive Syringome nicht als Neoplasie, sondern als reaktive Hyperplasie ekkriner Gänge aufzufassen**

sind (Guitart J et al.; J Cutan Pathol 2003; 30: 202–205).

Die Erforschung der Anatomie der Epidermis – von der Entdeckung kleiner »Stacheln« an der Oberfläche von Epidermiszellen über die Darstellung intrazellulärer Fibrillen bis hin zur elektronenmikroskopischen Aufklärung der Struktur der Desmosomen – war ein langwieriger Prozess, in dessen Verlauf viele unterschiedliche Konzepte verfolgt und wieder verworfen wurden. In einem Artikel des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg werden Höhepunkte und Irrwege der **Geschichte der Entdeckung der Tonofibrillen** erläutert. Der Artikel endet mit kurzen Biographien von drei Forschern, die bei der Entdeckung der Tonofibrillen eine herausragende Rolle spielten: Louis Ranvier, Karl Herxheimer und Ernst Kromayer (Weyers W: Dermatopathol Pract Concept 2002; 8: 4).

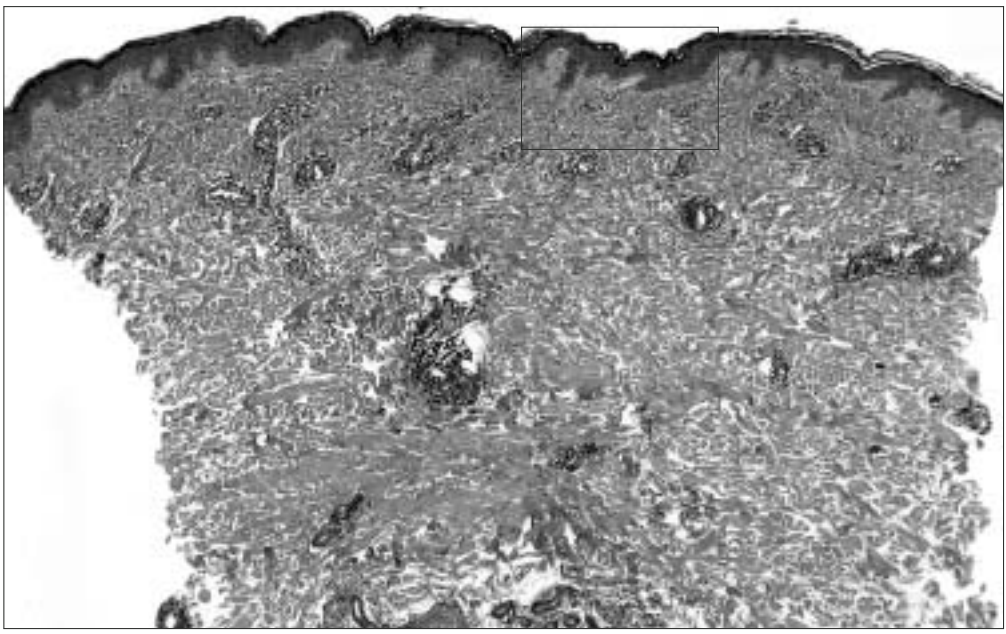
Das **klinische und histopathologische Spektrum der Prurigo pigmentosa** wurde von einer Arbeitsgruppe aus Frankfurt, New York und Japan untersucht. In einer Analyse von 25 neuen Fällen sowie fast 200 Fällen aus der Literatur stellte sich die Prurigo pigmentosa als charakteristische entzündliche Dermatose dar, gekennzeichnet durch das schubweise Auftreten stark juckender erythematöser Papeln, Papulovesikel und Vesikel, die unter Hinterlassung retikulärer Pigmentierungen abheilen. Prädilektionsstellen sind der obere Stamm, der Hals und die Lumbosakralregion. Histopathologisch sind frühe Stadien durch ein oberflächliches Infiltrat mit Dominanz neutrophiler Granulozyten gekennzeichnet, die in die Epidermis eindringen und dort zu Mikroabszessen führen. Gleichzeitig finden sich nekrotische Keratinozyten. In einem späteren Stadium dominieren Lymphozyten, die manchmal lichenoid verteilt sind. Die Epidermis weist dann oft eine leichte Hyperplasie und Parakeratose auf. Am Ende des Prozesses steht eine postinflammatorische Hyperpigmentierung. Zwischen dem Beginn eines Entzündungsschubes und seinem Ende liegen nur wenige Tage. Die Dominanz neutrophiler Granulozyten zu Beginn des Prozesses erklärt die gute Wirksamkeit einer Therapie mit DADPS oder Minocyclin, durch die die entzündlichen Veränderungen und der Juckreiz unterdrückt werden. Die Ursache der Prurigo pigmentosa ist unbekannt (Böer A et al.; Am J Dermatopathol 2003; 25: 117–129 und Dermatopathol Pract Concept 2002; 8: 3).

Der aktuelle **Standard der Therapie der atopischen Dermatitis** war Thema eines von T. Bieber (Bonn) geleiteten Workshops in Frankfurt-Höchst. Zu den zentralen Aspekten zählte dabei die **Wertigkeit neuer topischer Immunmodulatoren im Vergleich zur herkömmlichen externen Corticosteroidtherapie**. Insbesondere in bezug auf die Langzeitbehandlung liegen bisher nur wenige Daten vor; eine bessere Verträglichkeit topischer Glucocorticoide deutet sich an (v. a. hinsichtlich von Kurzzeit-Nebenwirkungen wie Brennen auf der Haut). Die Verträglichkeit ist besonders für die Langzeittherapie entscheidend, da der Therapieerfolg von der Compliance der Patienten abhängig ist. G. Wozel (Dresden) betonte, topische Immunmodulatoren stellten keine Alternative zu topischen Steroiden dar, sondern eine wertvolle Ergänzung, zum Beispiel für die nicht-akute Phase der atopischen Dermatitis oder das corticoidfreie Therapieintervall. H. C. Korting (München) erklärte, topische Steroide seien für akute Exazerbationen als Monotherapie oder in Kombination mit sedierenden Antihistaminica weiterhin Therapie der ersten Wahl. Dies gelte vor allem für **moderne Derivate mit verbesserter Nutzen-Risiko-Relation wie Prednicarbat (Dermatop®)**. In einer Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie wurden für Prednicarbat signifikant weniger Hautatrophien nachgewiesen als für das halogenierte Betamethason-17-Valerat. Während beide Substanzen die Produktion proinflammatorischer Zytokine durch Keratinozyten gleichermaßen hemmten, sei die Wirkung auf die Fibroblasten der oberen Dermis völlig unterschiedlich. Im Gegensatz zu Betamethason-17-Valerat hemme Prednicarbat die Zytokinproduktion durch Fibroblasten nur minimal, was das weitestgehende Fehlen einer atrophiesierenden Wirkung erkläre. Als Therapie der Wahl für die **atopische Dermatitis im Kindesalter** bezeichnete D. Abeck (München) die fett-feuchte Behandlung mit topischen Glucocorticoiden. Bei Säuglingen und Kleinkindern unter einem Jahr sei die Verwendung von Hydrocortison (Klasse I) angezeigt, während bei älteren Kindern Corticoide der Klasse II mit verbessertem Nutzen-Risiko-Profil wie Prednicarbat zum Einsatz kämen. Bei sachgerechter Anwendung im Rahmen einer Intervalltherapie bestehe keine Gefahr für Hautatrophien. Topische Immunmodulatoren wie Tacrolimus hätten sich bisher nicht als »cortisonfreie Alternative« etablieren können, da zwar der Schweregrad der Hauterscheinungen zurückgehe, eine vollständige und dauerhafte Abheilung aber nur selten zu erreichen sei. Trotz der begrenzten Wirksamkeit und des hohen Preises seien topische Immunmodulatoren jedoch eine nützliche Ergänzung für die Behandlung besonderer Hautregionen wie des Gesichtes, des Genitales und der Körperfalten. Demgegenüber sei eine externe Therapie mit Bufexamac wegen des hohen Allergierisikos nicht mehr zeitgemäß. Phytotherapeutika stellten keine echte Alternative dar. Harnstoffe seien für die akute atopische Dermatitis ungeeignet und wegen möglicher »Stinging«-Effekte für Kinder unter fünf Jahren nicht zu empfehlen. Besondere Bedeutung komme gerade im Kindesalter einer Besiedlung der Haut durch Staphylococcus aureus zu, die zu einer Exazerbation der atopischen Dermatitis führen könne und antiseptisch zu behandeln sei. Auch in anderer Hinsicht sei die **Identifikation und Elimination von Provokationsfaktoren** (von besonderen Waschgewohnheiten über Nahrungsmittelintoleranzen bis hin zu Stress und anderen psychischen Problemen) für den Therapieerfolg entscheidend. U. Gieler (Gießen) und I. Vieluf (Hamburg) erläuterten die ***Wichtigkeit Compliance-fördernder Maßnahmen***, von einer genauen Aufklärung über das Krankheitsbild und über die gute Verträglichkeit moderner Corticosteroide bis hin zu einer strukturierten Neurodermitis-Schulung. Von M. Hertl (Erlangen) wurde das ***abgestufte Therapiekonzept*** der Erlanger Hautklinik vorgestellt. Nach diesem Konzept besteht die Behandlung im asymptomatischen Stadium I aus pflegerischen Maßnahmen und dem Meiden von Irritantien, während im Stadium II (milde, umschriebene Hautveränderungen) zusätzlich topische Glucocorticoide

und im Stadium III (großflächig) zusätzlich Antihistaminica sowie gegebenenfalls Antibiotika appliziert werden. Nach Abklingen der Akutphase werde im Stadium III außerdem eine UV-Therapie durchgeführt. Bei schwerem Befall (Stadium IV) sei eine stationäre Behandlung indiziert. Dies gelte besonders im Falle von Komplikationen wie einer starken Impetiginisation oder eines Eczema herpeticatum. In therapieresistenten Fällen (Stadium V) würden zusätzlich Immunsuppressiva eingesetzt.

Das ist es !

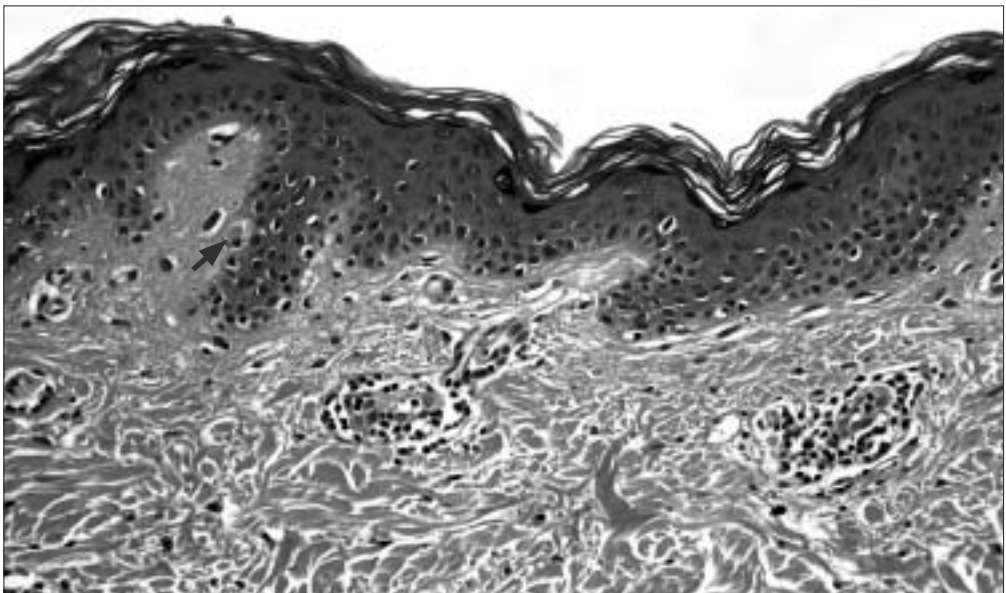
Es handelt sich um einen Lupus erythematosus tumidus. Diese Diagnose ergibt sich aus der Zahl, der Lokalisation, der Anordnung und der Morphe der Läsionen. Morphologisch weisen die vorliegenden, leicht erhabenen Erytheme keine Veränderungen ihrer Oberfläche auf. Sie sind retikulär angeordnet, eine Konfiguration, die für den Lupus erythematosus tumidus ebenso typisch ist wie anuläre Formen. Typisch ist auch die Lokalisation am oberen Stamm, besonders für die retikuläre Variante des Lupus erythematosus tumidus, die ursprünglich als retikuläre erythematöse Muzinose beschrieben wurde. Ein weiteres Charakteristikum ist die Zahl der Herde: die Veränderungen sind auf drei recht scharf umschriebene Bezirke begrenzt, wie dies beim kutanen LE häufig beobachtet wird.



▲ *Lupus erythematosus tumidus unter dem klinischen Bild einer retikulären erythematösen Muzinose: In der Übersicht sieht man ein oberflächliches und tiefes perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat. Die interstitielle Muzinvermehrung ist im Schwarz-Weiß-Bild schwer erkennbar. Die Epidermis erscheint unverändert.*

Die geringe Zahl der Herde spricht gegen andere Krankheiten, die mit retikulär angeordneten Erythemen ohne Oberflächenveränderung einhergehen können, wie die Urtikaria oder Virusexantheme. Die normale Beschaffenheit der Hautoberfläche spricht gegen Dermatosen, die sich in Form weniger Läsionen am oberen Stamm manifestieren können, wie die seborrhoische Dermatitis. Andere Differenzialdiagnosen scheiden vor allem wegen der Lokalisation (z. B. Livedo-Vaskulitis) oder der retikulären Anordnung (z.B. fixes Arzneimittelexanthem) aus. So lässt das klinische Bild letztlich keine andere Diagnose zu als die der retikulären Variante des Lupus erythematosus tumidus.

▼ *Lupus erythematosus tumidus unter dem klinischen Bild einer retikulären erythematösen Muzinose: Nicht selten finden sich bei Anfertigung zahlreicher Stufenschnitte diskrete Hinweise auf eine Beteiligung der Epidermis, wie z.B. einzelne nekrotische Keratinozyten an der Junktion (Pfeil) oder Melanophagen im Stratum papillare.*



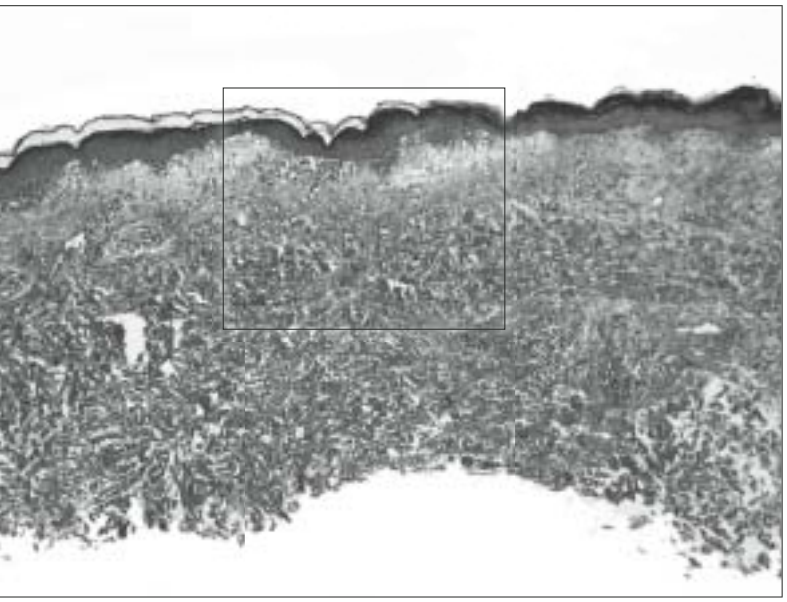
Klinische Befunde –histopathologisch erläutert

In Abhängigkeit von Intensität und Bestandsdauer können sich die Manifestationen ein und derselben Dermatose erheblich unterscheiden. Als Beispiel sei die Psoriasis genannt, die bei chronischem Verlauf mit erythematosquamösen Plaques und bei eruptivem Auftreten mit disseminierten Pusteln einhergeht. Trotz der Verschiedenartigkeit dieser Manifestationen gibt es Gemeinsamkeiten, die auf die Identität des zugrunde liegenden pathologischen Prozesses hinweisen, wie zum Beispiel die Einwanderung neutrophiler Granulozyten in die Epidermis, die sich bei der eruptiven Psoriasis in klinisch wahrnehmbaren Pusteln und bei der chronischen in intrakornealen Mikroabszessen niederschlägt.

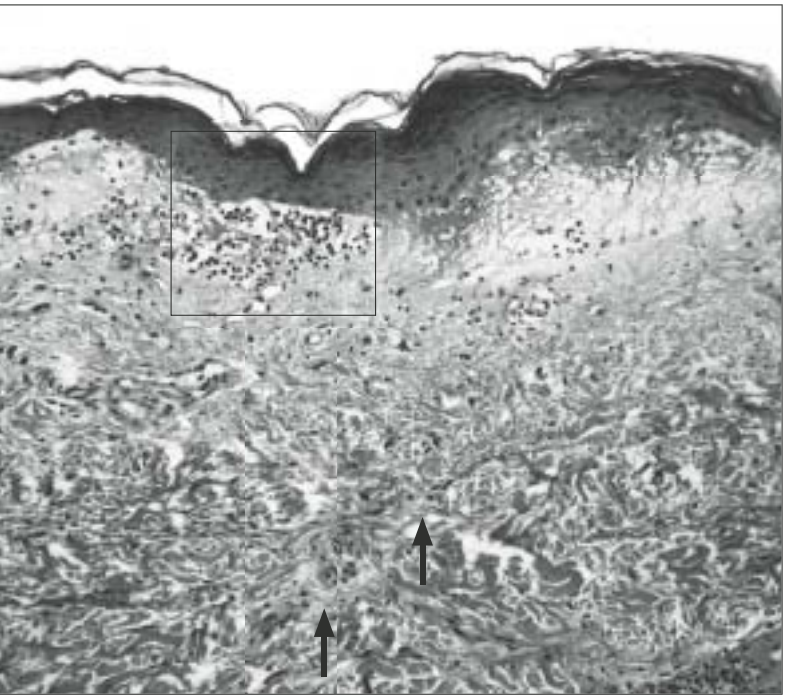
Auch der Lupus erythematosus weist in Abhängigkeit von Intensität und Bestandsdauer unterschiedliche Manifestationen auf. Während chronische diskoide Herde u. a. durch eine Atrophie, Pigmentverschiebungen und follikulär betonte Hyperkeratosen gekennzeichnet sind, zeigen akute Herde eine flammende Rötung und Schwellung, während Veränderungen der Oberfläche und Pigmentverschiebungen fehlen. Die intensive Rötung ist auf eine

▼ *Akuter Lupus erythematosus: Disseminierte, teilweise großflächig konfluierende erythematöse Papeln am Rücken.*

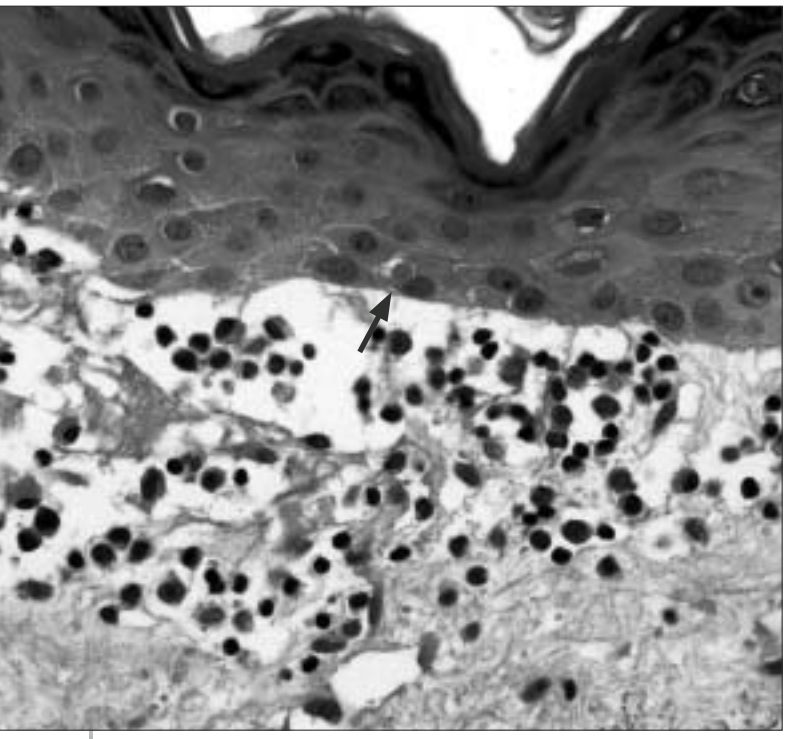
▲ *Akuter Lupus erythematosus: Symmetrisch verteilte Erytheme am oberen Stamm. Der Patient wies außerdem ein »Schmetterlingserythem« auf.*



◄ *Akuter Lupus erythematosus: In der Übersicht sieht man ein nur geringes Entzündungsinfiltrat. Im Vordergrund stehen eine interstitielle Muzinvermehrung und ein Ödem der oberen Dermis.*



◄ *Akuter Lupus erythematosus: Im Stratum papillare findet sich ein ausgeprägtes Ödem, im Stratum reticulare eine starke (im Schwarz-Weiß-Bild schwer erkennbare) Muzinvermehrung (Pfeile). Die Junktionszone ist unscharf.*



◄ *Akuter Lupus erythematosus: Dem Entzündungsinfiltrat gehören neben Lymphozyten auch neutrophile Granulozyten an. In der Basalzellschicht der Epidermis sieht man nekrotische Keratinozyten (Pfeil).*

Weitstellung der Blutgefäße in der oberen Dermis zurückzuführen. Die Schwellung ist vor allem durch ein Ödem der oberen Dermis bedingt, das als Ausdruck einer massiven Entzündung bei allen akuten Dermatitiden mehr oder weniger stark vorhanden ist. Zur Schwellung trägt ferner eine Muzinvermehrung im Stratum reticulare bei, die in allen Stadien des kutanen Lupus erythematosus beobachtet wird, bei akuten Läsionen jedoch oft besonders stark ausgeprägt ist. Der unveränderten Hautoberfläche entspricht histopathologisch eine normale, korbgeflechtartig erscheinende Hornschicht, der normalen Pigmentierung das Fehlen von Melanophagen. Der pathologische Prozess dauerte bei solch akuten Läsionen einfach noch nicht lange genug an, um einige der für chronische Herde typischen histopathologischen Veränderungen (Atrophie der Epidermis, follikuläre Hyperkeratosen, Verdickung der Basalmembran, Melanophagen im Stratum papillare) entstehen zu lassen.

Akuter und chronischer Lupus erythematosus unterscheiden sich noch in anderer Hinsicht. Zum Beispiel besteht das Infiltrat beim chronischen LE fast ausschließlich aus Lymphozyten, während in akuten Stadien auch neutrophile und manchmal sogar eosinophile Granulozyten anzutreffen sind. Neben diesen Unterschieden gibt es jedoch auch Gemeinsamkeiten, die in der Regel das Bild bestimmen und an der Diagnose keinen Zweifel lassen. In erster Linie sind dies Zeichen einer Interface-Dermatitis: die Grenze zwischen Epidermis und Dermis ist unscharf, die Basalzone weist vakuoläre Veränderungen auf und wird durch Lymphozyten infiltriert, einzelne Keratinozyten sind nekrotisch. All diese Zeichen einer T-Zell-vermittelten Immunreaktion kennzeichnen den akuten und den chronischen kutanen LE gleichermaßen, so dass von einer einheitlichen Pathogenese ausgegangen werden kann. Die These, dass der chronische kutane LE Folge einer zellvermittelten Immunreaktion und der akute kutane LE Ausdruck einer Immunkomplex-Krankheit sei, entbehrt jeder morphologischen Grundlage. Eine leukozytoklastische Vaskulitis gehört nicht zum Erscheinungsbild des akuten kutanen Lupus erythematosus.

Dermatologie – einmal anders

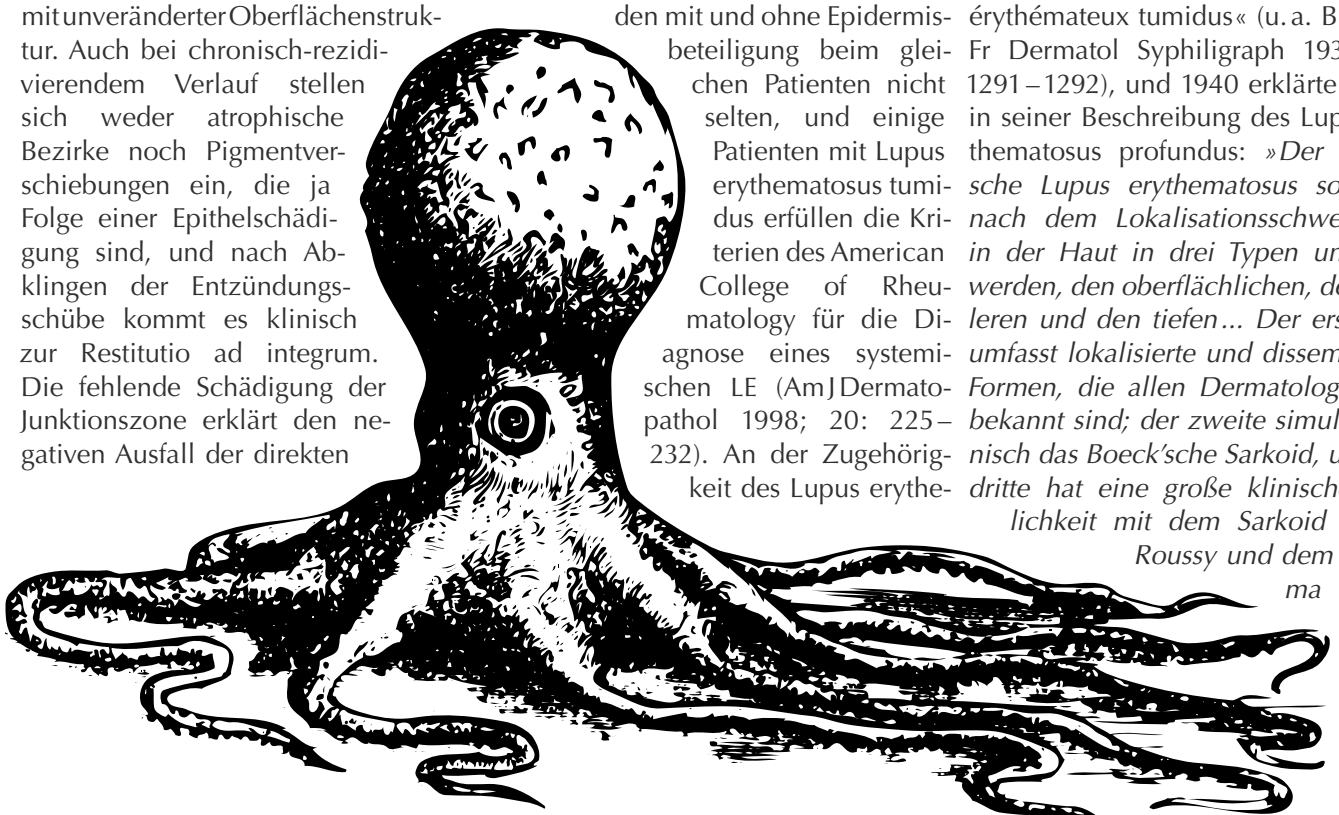
Das breite Spektrum des Lupus erythematosus tumidus

Der Lupus erythematosus tumidus ist eine Variante des kutanen Lupus erythematosus, die durch das Fehlen epidermaler Veränderungen gekennzeichnet ist. Während die Dermis typische Zeichen eines Lupus erythematosus aufweist (ein superfizielles und tiefes perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat und eine interstitielle Muzinvermehrung), sind diagnostisch wegweisende epitheliale Veränderungen nicht vorhanden oder nur minimal ausgeprägt. Hierzu zählen eine Atrophie der Epidermis, follikuläre Hyperkeratosen, vakuoläre Veränderungen an der dermoepidermalen Junktion, nekrotische Keratinozyten, eine Verbreiterung der Basalmembran sowie Melanophagen in der papillären Dermis, die das von zugrunde gehenden Keratinozyten freigesetzte und durch die geschädigte Junktionszone abgetropfte Melaninpigment aufgenommen und in ihrem Zytoplasma gespeichert haben.

Das Fehlen epidermaler Veränderungen schlägt sich im klinischen Bild nieder: Der Lupus erythematosus tumidus manifestiert sich in Form nummulärer oder anulärer, manchmal auch retikulär konfigurierter, oft deutlich infiltrierter erythematöser Plaques mit unveränderter Oberflächenstruktur. Auch bei chronisch-rezidivierendem Verlauf stellen sich weder atrophische Bezirke noch Pigmentverschiebungen ein, die ja Folge einer Epithelschädigung sind, und nach Abklingen der Entzündungsschübe kommt es klinisch zur Restitutio ad integrum. Die fehlende Schädigung der Junktionszone erklärt den negativen Ausfall der direkten Immunfluoreszenz: nur bei wenigen Patienten sind Niederschläge von Immunglobulinen und Komplement an der dermoepidermalen Junktion nachweisbar. Die Laborwerte (einschließlich antinukleärer Antikörper, anti-dsDNS-Antikörper etc.) sind in den meisten Fällen unauffällig (Arch Dermatol 2000; 136: 1033–1041).

Obwohl also einige für den Lupus erythematosus typische Befunde fehlen, sind die Gemeinsamkeiten mit gewöhnlichen Manifestationen des diskoiden Lupus erythematosus groß. Neben dem charakteristischen Infiltratmuster und der Muzinvermehrung in der Dermis sowie den Parallelen im klinischen Bild (scharf begrenzte nummuläre oder anuläre Plaques) weist auch der Lupus erythematosus tumidus eine Photosensitivität auf und betrifft vornehmlich lichtexponierte Areale, nämlich Gesicht, Hals, Decolleté-Bereich, oberen Rücken, Schultern und Streckseiten der Arme. Therapeutisch führen Antimalariamittel fast stets zu einer prompten Abheilung; viele Herde sprechen bereits auf eine Lokaltherapie mit Corticosteroiden und Lichtschutzmitteln an. Darüber hinaus sind Kombinationen von Herden mit und ohne Epidermisbeteiligung beim gleichen Patienten nicht selten, und einige Patienten mit Lupus erythematosus tumidus erfüllen die Kriterien des American College of Rheumatology für die Diagnose eines systemischen LE (Am J Dermatopathol 1998; 20: 225–232). An der Zugehörigkeit des Lupus erythematosus tumidus zum Spektrum des kutanen Lupus erythematosus besteht also kein Zweifel.

Dass epidermale Veränderungen beim kutanen Lupus erythematosus fehlen können, ist seit langem bekannt. Schon Moriz Kaposi wies darauf hin, *»dass der Entwicklung des eigentlichen Lupus an der Oberfläche ein pathologischer Vorgang in der Tiefe des Coriums vorausgehe«* (Arch Derm Syph 1869; 1: 18–41) und dass am Ende dieses Vorgangs entweder *»die Folgen von narbiger Schrumpfung der ergriffenen Gewebe«* stünden oder eine *»vollständige Restitutio in integrum«* (Arch Derm Syph 1972; 4: 36–78). Im Jahre 1909 prägte Erich Hoffmann den Begriff »Lupus erythematosus tumidus« für Krankheitsfälle, die eine *»nur geringe Oberflächenveränderung«* zeigten, klinisch als *»erhabene rote Scheibe von mässig derber Beschaffenheit«* imponierten und histopathologisch durch *»ein tiefes, scharf abgesetztes Infiltrat, das hauptsächlich aus einkernigen Rundzellen bestand,«* gekennzeichnet waren (Derm Zeitschr 1909; 16: 159–160). Anfang der 30er Jahre berichteten Gougerot und Burnier mehrfach über Patienten mit »Lupus érythémateux tumidus« (u. a. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligraph 1930; 37: 1291–1292), und 1940 erklärte Irgang in seiner Beschreibung des Lupus erythematosus profundus: *»Der chronische Lupus erythematosus sollte je nach dem Lokalisationsschwerpunkt in der Haut in drei Typen unterteilt werden, den oberflächlichen, den mittleren und den tiefen … Der erste Typ umfasst lokalisierte und disseminierte Formen, die allen Dermatologen gut bekannt sind; der zweite simuliert klinisch das Boeck'sche Sarkoid, und der dritte hat eine große klinische Ähnlichkeit mit dem Sarkoid Darier-Roussy und dem Erythema induratum«*

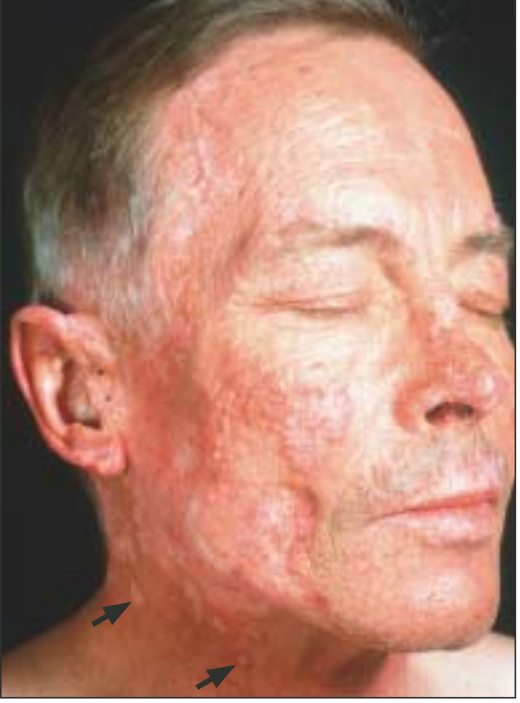


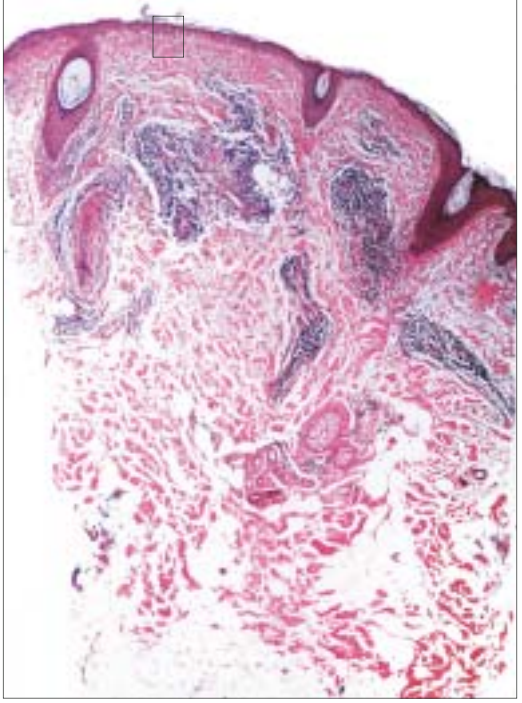
(Arch Dermatol Syph 1940; 42: 97–108). Irgangs »mittlerer Typ« war auf die Dermis beschränkt und entsprach demnach dem Lupus erythematosus tumidus.

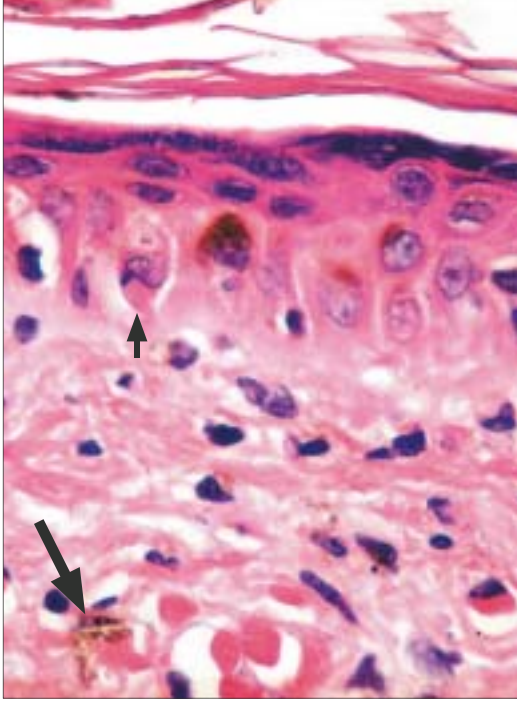
Dennoch setzte sich die Kenntnis, dass der Lupus erythematosus verschiedene Schichten der Haut auch isoliert betreffen kann, nur sehr langsam durch. Wenn die diagnostisch wegweisenden epidermalen Veränderungen fehlten, wurden Befunde meist als unspezifisch eingestuft, und die Diagnose eines Lupus erythematosus wurde nicht gestellt. Dies hatte verschiedene Ursachen. Zum einen waren die dermalen Veränderungen des Lupus erythematosus nur unzureichend bekannt. So wurde die charakteristische interstitielle Muzinvermehrung erst in den 50er Jahren beschrieben (J Invest Dermatol 1956; 27: 389–394) und erst in den 70er Jahren zur Differenzialdiagnose herangezogen (Arch Dermatol 1973; 108: 785–787). Andere Erkrankungen, die mit einem oberflächlichen und tiefen perivaskulären Lymphozyteninfiltrat einhergehen können, wie die Borreliose und die chronische lymphatische Leukämie, konnten damals nicht sicher vom Lupus erythematosus abgegrenzt werden; entsprechende serologische und molekulare Untersuchungsmethoden fehlten. Als in den 60er Jahren beim diskoiden Lupus erythematosus verschiedene Autoantikörper sowie der »Lupusbandtest« (Niederschläge von Immunglobulinen und Komplement an der dermoepidermalen Junktion) beschrieben wurden, die beim Lupus erythematosus tumidus fehlten, erschien eine grundsätzliche Unterscheidung beider Krankheitsbilder gerechtfertigt. Heute setzt sich die Erkenntnis durch, dass es sich bei diesen Autoantikörpern um Epiphänomene handelt. Im Prinzip ist der Lupus erythematosus eine T-Zell-Erkrankung, und die Hautveränderungen werden im wesentlichen durch autoreaktive T-Zellen hervorgerufen. Damals aber hatte man die Autoantikörper neu entdeckt und glaubte, den Schlüssel zum Verständnis des Lupus erythematosus gefunden zu haben. Für die Diagnose des Lupus erythematosus erschienen der Nachweis von Autoantikörpern oder ein positiver Lupusbandtest nahezu unverzichtbar.

Vor diesem Hintergrund ist leicht zu verstehen, dass im Laufe der Zeit einige Varianten des Lupus erythematosus tumidus als eigenständige Krankheiten beschrieben und vom Spektrum des Lupus erythematosus abgegrenzt wurden. Eine davon war die **lymphocytic infiltration**, die alle Kriterien des Lupus erythematosus tumidus erfüllt. Als Jessner die lymphocytic infiltration 1953 beschrieb, wurde die Möglichkeit eines Lupus erythematosus tumidus dennoch nicht in Erwägung gezogen (Arch Dermatol 1953; 68: 447–449).

Ähnlich verhielt es sich zwanzig Jahre später, als Steigleder und Mitarbeiter den Begriff »**retikuläre erythematöse Muzinose**« prägten. Schon in ihren ersten Arbeiten wiesen sie darauf hin, dass sich die Hautveränderungen durch Licht provozieren ließen und auf Therapie mit Antimalariamitteln gut ansprachen. Histopathologisch schilderten sie ausgeprägte Muzinablagerungen und »ein perivaskuläres, mantelartiges Rundzellinfiltrat in der gesamten Dermis. Am stärksten ausgeprägt war das Infiltrat im unteren Korium und manchmal um Haarfollikel, vor allem in der Nähe der Epidermis.« Diese Befundkonstellation ist typisch für einen Lupus erythematosus tumidus. Darüber hinaus erwähnten die Autoren eine »leichte hydropische Degeneration« als Hinweis auf eine geringfügige Mitbeteiligung der Epidermis. Gegen einen Lupus erythematosus sprachen nach Ansicht der Autoren das Fehlen zusätzlicher epidermaler Veränderungen, das Verteilungsmuster der Läsionen und das Fehlen LE-typischer Laborparameter (Br J Dermatol 1974; 91: 191–199). Dass der Lupus erythematosus tumidus häufig mit anulären oder retikulären Läsionen einhergeht und in der Regel weder antinukleäre Antikörper noch andere Autoantikörper noch Niederschläge von Immunglobulinen und Komple-





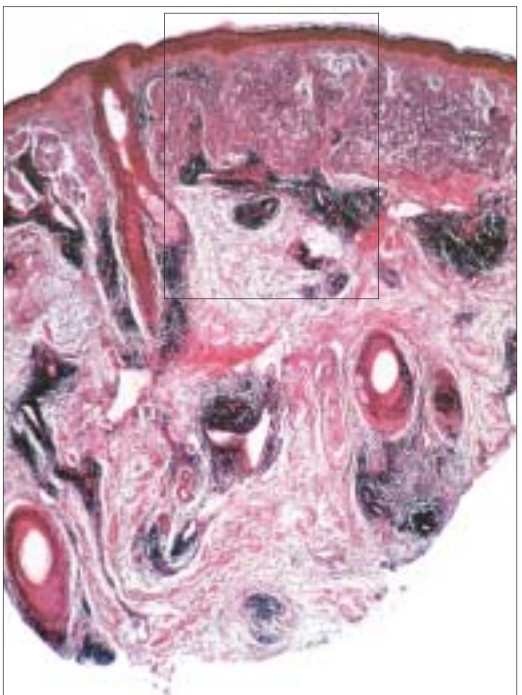


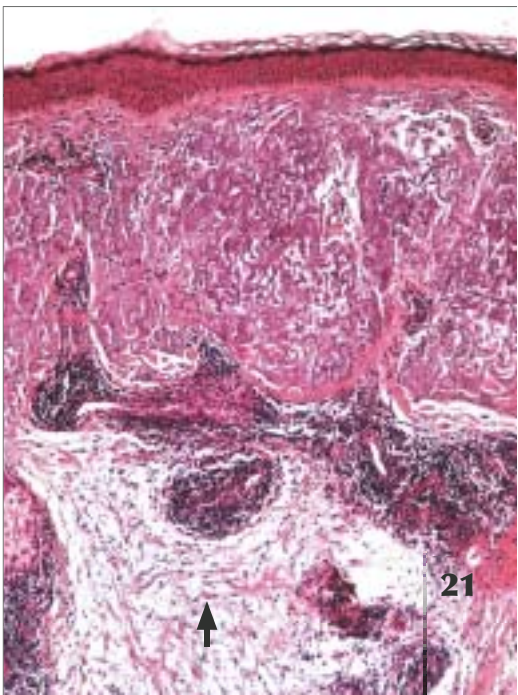
ment im Bereich der Basalmembran aufweist, war damals noch nicht bekannt. Inzwischen ist dies anders, und es gibt keinen Grund mehr, die retikuläre erythematöse Muzinose vom Lupus erythematosus abzugrenzen.

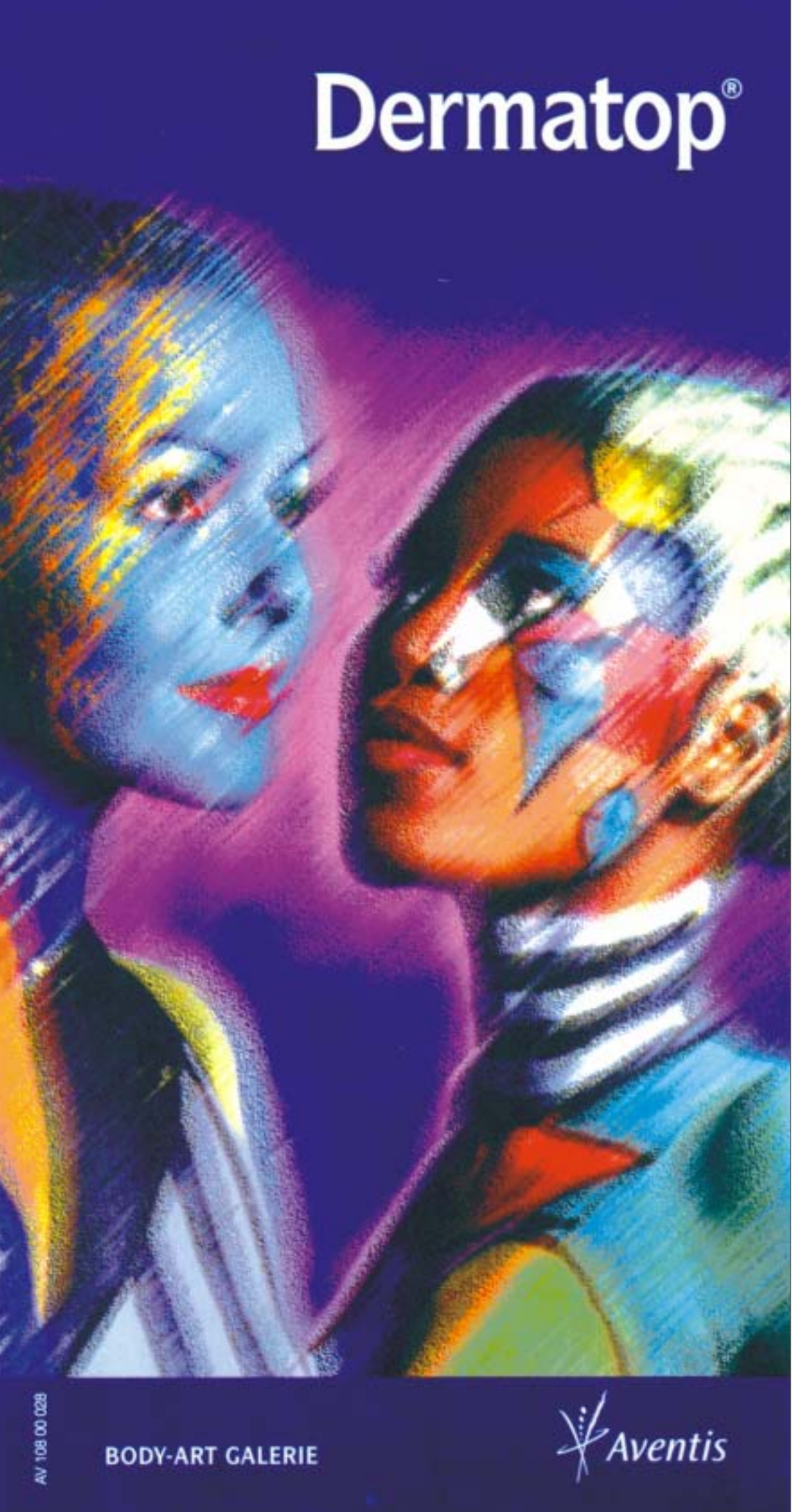
Eine weitere Erkrankung, die lange Zeit vom Lupus erythematosus abgegrenzt wurde, ist das **tiefe figurierte (»gyrierte«) Erythem**, das 1916 von Jean Darier unter dem Namen »Erythema anulare centrifugum« beschrieben wurde. Der Begriff »Erythema anulare centrifugum« wird heute fast ausschließlich für eine oberflächliche spongiotische Dermatitis verwendet, die mit dem von Darier beschriebenen »tiefen Typ« nichts zu tun hat. Für den »tiefen Typ« ist daher der Begriff »tiefes figuriertes Erythem« vorzuziehen. Das tiefe figurierte Erythem zeichnet sich klinisch durch anuläre Läsionen aus, die einen oft derb infiltrierten Randwall mit unveränderter Oberfläche aufweisen und histopathologisch durch ein oberflächliches und tiefes perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat gekennzeichnet sind. Die fehlende Epidermisbeteiligung, fehlende Muzinablagerungen in der Dermis, eine negative direkte Immunfluoreszenz und das Fehlen LE-typischer Laborparameter sind dafür verantwortlich, dass das tiefe figurierte Erythem bis heute als Differenzialdiagnose und nicht als Variante des Lupus erythematosus eingestuft wird. In einer retrospektiven Studie des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg an 32 Biopsaten von 28 Patienten fanden sich Muzinablagerungen in der retikulären Dermis in 25 % der Fälle, einzelne nekrotische Keratinozyten in 34 %, leichte vakuoläre Veränderungen an der dermoepidermalen Junktion in 41 %

▲ ***Klassischer diskoider Lupus erythematosus mit Epidermisbeteiligung.*** ***Links:*** *Scharf begrenzte, teilweise eingesunkene diskoide Herde mit Hypo- und Hyperpigmentierungen (Pfeile).* ***Mitte:*** *Superfizielles und tiefes perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat und atrophische Epidermis.* ***Rechts:*** *An der Junktion finden sich vakuoläre Veränderungen und nekrotische Keratinozyten (kleiner Pfeil), im Stratum papillare Melanophagen (großer Pfeil), die für die klinisch wahrnehmbaren Pigmentverschiebungen verantwortlich sind.*

▼ ***Lupus erythematosus tumidus.*** ***Links:*** *Scharf begrenzte, leicht erhabene diskoide Herde ohne Pigmentverschiebungen.* ***Mitte:*** *Superfizielles und tiefes perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat bei unauffälliger Epidermis.* ***Rechts:*** *Die Epidermis weist keine pathologischen Veränderungen auf. Im Stratum reticulare findet sich eine ausgeprägte interstitielle Muzinvermehrung (Pfeil).*







und Melanophagen in der papillären Dermis in 69 %. Wenigstens eines dieser Indizien für einen Lupus erythematosus wurde in 84 % der Fälle gesehen. Bei 2 von 12 Patienten (17 %), bei denen entsprechende Untersuchungen erfolgt waren, wurden antinukleäre Antikörper festgestellt (Am J Dermatopathol; in Vorbereitung). Dieser Prozentsatz ist höher als der, der in einer größeren Studie für den Lupus erythematosus tumidus ermittelt wurde (Arch Dermatol 2000; 136: 1033). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass das tiefe figurierte Erythem eine anuläre Variante des Lupus erythematosus tumidus darstellt.

Die meisten Patienten der erwähnten Studie wiesen nur wenige anuläre Herde auf. Demgegenüber zeigte der 1916 von Darier geschilderte Patient ausgedehnte, in ihrer Konfiguration rasch wechselnde, girlandenartige Effloreszenzen am gesamten Integument. Auch dieses Erscheinungsbild ist als Manifestation des Lupus erythematosus bekannt und wurde unter dem Namen »**Lupus erythematosus gyratus repens**« mehrfach beschrieben (u. a. Ann Dermatol Syphiligraph 1975; 102: 481 – 489). Der Lupus erythematosus tumidus kann also sowohl mit solitären oder wenigen Herden als auch mit disseminierten Hautveränderungen einhergehen, wie dies in gleicher Form auch für den typischen diskoiden Lupus erythematosus mit Epidermisbeteiligung gilt.

Darüber hinaus gibt es noch einige andere Dermatosen, die so viele Gemeinsamkeiten mit dem Lupus erythematosus tumi-

▲ *Klinisches Spektrum des Lupus erythematosus tumidus: Recht scharf begrenzte, teils diskoide, teils anulär konfigurierte Plaques am Oberarm.*

▲ *Klinisches Spektrum des Lupus erythematosus tumidus: Ödematöser Plaque am linken Auge. Veränderungen wie diese werden häufig als »lymphocytic infiltration« bezeichnet.*

▼ *Klinisches Spektrum des Lupus erythematosus tumidus: Leicht erhabene, retikulär angeordnete Erytheme prästernal (entsprechend dem klassischen Bild einer »retikulären erythematösen Muzinose«).*

▼ *Klinisches Spektrum des Lupus erythematosus tumidus: Anuläres Erythem mit blassem Zentrum und leicht erhabenem Rand ohne assoziierte Epidermisveränderungen (entsprechend einem so genannten »tiefen figurierten Erythem«).*

dus aufweisen, dass sich die Frage nach einer nosologischen Beziehung stellt. Eine davon ist die polymorphe Lichtdermatose, die sich ebenfalls durch lichtprovozierte Hautveränderungen auszeichnet, die klinisch als erythematöse Papeln und Plaques mit unveränderter Oberfläche und histopathologisch als superfizielle und tiefe perivaskuläre lymphozytäre Dermatitis imponieren. Dass die Schübe der polymorphen Lichtdermatose jeweils folgenlos abheilen und weder mit auffälligen Laborparametern noch mit einer positiven direkten Immunfluoreszenz verbunden sind, ist nach dem heutigen Stand der Kenntnis kein Grund, sie vom Spektrum des Lupus erythematosus tumidus abzusondern. Noch größere Gemeinsamkeiten mit dem Lupus erythematosus tumidus weisen Perniones auf, die histopathologisch nicht nur ein superfizielles und tiefes perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat, sondern auch interstitielle Muzinablagerungen zeigen. Nicht selten finden sich außerdem leichte vakuoläre Veränderungen an der Junktion und nekrotische Keratinozyten, wie sie für den Lupus erythematosus typisch sind (J Am Acad Dermatol 2001; 45: 924–929). Eine Provokation des Lupus erythematosus durch Kälte ist seit langem bekannt; der so genannte »Chilblain-Lupus« wurde von Hutchinson bereits 1888 beschrieben.

Neben zahlreichen Gemeinsamkeiten gibt es auch einige Unterschiede zwischen polymorpher Lichtdermatose und Perniones auf der einen und üblichen Fällen des Lupus erythematosus tumidus auf der anderen Seite. Zum Beispiel zeigt die polymorphe Lichtdermatose in der Regel keine interstitielle Muzinvermehrung und weist ein ausgeprägtes Ödem im Stratum papillare auf, und bei Perniones findet sich oft eine leichte Spongiose sowie eine Betonung des Entzündungsinfiltrates um Schweißdrüsen. Zur Klärung der Beziehungen zwischen diesen Erkrankungen und dem Lupus erythematosus bedarf es weiterer Studien. Kein Zweifel kann indes daran bestehen, dass zu einer Zeit, als der Lupus erythematosus tumidus noch unzureichend charakterisiert war, mehrere seiner Varianten beschrieben wurden, die seitdem in den Lehrbüchern der Dermatologie ein Eigenleben führen. Ihre Absonderung vom Spektrum des Lupus erythematosus erfolgte aufgrund von Argumenten, die nach heutigem Wissensstand nicht mehr stichhaltig sind, und ist daher anachronistisch. Die lymphocytic infiltration, die retikuläre erythematöse Muzinose und das tiefe figurierte Erythem sind nicht als Differenzialdiagnosen, sondern als Manifestationen des Lupus erythematosus tumidus aufzufassen.

zentrum für dermatopathologie freiburg • zentrum für dermatopathologie freiburg • zentrum für dermatopathologie freiburg •