pink & blue

Zeitschrift des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg

Nr. 19 I 2005

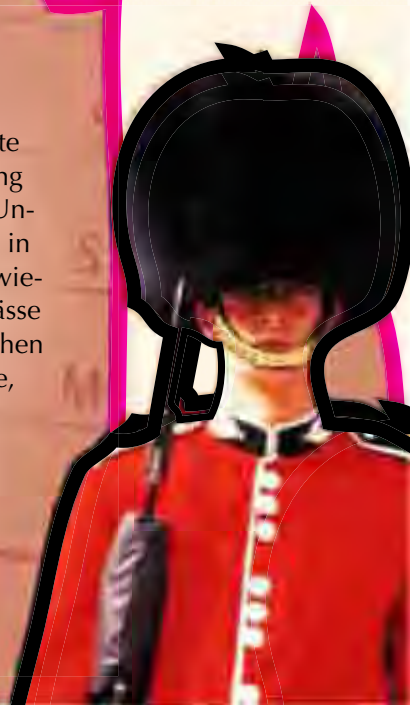
DIE MACHT DER GEWOHNHEIT

»Das haben wir schon immer so gemacht, und dabei bleibt es!« Kaum jemand hat diesen Satz noch nicht gehört, wenn er mit Änderungsvorschlägen kam, kaum jemand ist noch nicht an der Macht der Gewohnheit gescheitert. Und wer den Satz als engstirnig abtut, der verkennt die Bedeutung, die Gewohnheiten haben. Unsere Gewohnheiten geben uns Orientierung und Sicherheit, sie stiften unsere Identität, ohne sie könnten wir nicht existieren. Insofern sind die Widerstände, die jeder Änderung von Gewohnheiten entgegen gesetzt werden, nur zu verständlich. Andererseits engen Gewohnheiten ein, und wer von sich aus eine Gewohnheit ablegt, empfindet dies oft als Befreiung. Er darf sich nur nicht wundern, wenn andere seinen Enthusiasmus nicht teilen. Änderungen lieb gewordener Gewohnheiten werden nur mit großer Verzögerung akzeptiert.

Man überlege nur, wieviel Zeit vergehen musste, ehe der Ärzte liebste Gewohnheit, der bei fast jeder ernsten Erkrankung durchgeführte Aderlass, endgültig aufgegeben wurde. Seine Unwirksamkeit hatte Pierre-Charles-Alexandre Louis schon 1835 in seinen »Recherches sur les effets de la saignée« klar nachgewiesen, aber noch Jahrzehnte später wurde Ärzten, die auf Aderlässe verzichteten, der Vorwurf eines unverantwortlichen therapeutischen Nihilismus gemacht. Man überlege, wie viele Jahre es dauerte, ehe beim malignen Melanom auf Amputationen und Exzisionen mit weitem Abstand verzichtet wurde, die den Patienten zwar nichts nutzten, den behandelnden Ärzten aber die Illusion erhielten, helfen zu können. Und man überlege, wie viele überflüssige Gewohnheiten in der Medizin noch heute darauf warten, beendet zu werden.

Inhalt

Zu diesem Heft **1**
Was ist das? **2**
Bunt gemischt **3**
Der besondere Fall: *Dramatischer Verlauf eines Pannikulitis-artigen T-Zell-Lymphoms mit Hämophagozytose* **7**
Bilderbuch der Biopsie **10**
Das ist es! **11**
Memories **12**
Für Sie referiert **14**
Dermatologie einmal anders: *Junktions-, Compound- und dermale Naevi – über Ursprung und Entwicklung einer überholten Klassifikation* **16**
Klinische Befunde – histopathologisch erläutert **22**



Was ist das?

Um die Änderung alter Gewohnheiten geht es in dieser Ausgabe von »pink & blue.« In der Rubrik »Dermatologie – einmal anders« beschäftigen wir uns mit der Einteilung von melanozytären Naevi in Junktions-, Compound- und dermale Naevi, eine Einteilung, die früher für wichtig gehalten wurde, heute aber als überflüssig erkannt ist und nur beibehalten wird, weil sie zu einem gewohnten Ritual geworden ist. Außerdem ist von einer Gewohnheit die Rede, mit der es ein Ende hat, nämlich von unserer Gewohnheit, jeden Morgen nach Freiburg in die Rosastraße zu fahren, um dort histologische Schnittpräparate zu erstellen und zu beurteilen. All dies findet nun einige hundert Meter weiter westlich statt, in unseren neuen Räumen in der Engelbergerstraße, und diese Änderung einer Gewohnheit wirkte tatsächlich wie eine Befreiung, denn im neuen Labor ist alles größer, besser, schöner.

Wie fast immer, wenn Gewohnheiten geändert werden, ging auch unser Umzug mit einigen Verzögerungen einher, von denen Sie eine in den Händen halten. Die neue Ausgabe von »pink & blue« verschob sich ins nächste Jahr, und so finden Sie auch in der Rubrik »Memories« erstmals eine ungerade Jahreszahl: wir erinnern an den Dermatologen Harry Keil, der vor 101 Jahren geboren wurde. Wer bitte war Harry Keil? Lassen Sie sich überraschen!

▼ *Eröffnungsfeier der neuen Räume des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg am 4. Dezember 2004: Wolfgang Schalla (Freiburg, links) und Wolfgang Weyers besprechen neue gemeinsame Projekte.*

► *Eröffnungsfeier am 4. Dezember: Susanna Borghi (rechts) und Imke Weyers auf dem Weg zur Begrüßung neuer Gäste.*

Bunt gemischt

Alles neu – oder doch beinahe alles: die Adresse, die Räume, die Laboreinrichtung, der Blick auf Stadt und Schwarzwald und nicht zuletzt das Arbeitsgefühl, das sich in der neuen Umgebung eingestellt hat! Sieben Jahre lang sind wir morgens in die Rosastraße gefahren, und einige unserer Mitarbeiterinnen noch viel länger. Das Labor in der Rosastraße war auch nicht schlecht – in der Innenstadt gelegen, mit kurzen Wegen zur Post, zum Pathologischen Institut und zur Universitätsbibliothek –, aber im Laufe der Zeit war es dort zu eng geworden, und das Markenzeichen der 80er Jahre, der »wohnliche« braune Teppichboden, war ein Beleg dafür, dass alles ein wenig veraltet war. Der Umzug in die Engelbergerstraße – nicht weniger günstig gelegen, aber größer und moderner – war überfällig und hat uns im abgelaufenen Jahr in Atem gehalten.

Denn einfach ist es nicht, mit einem Labor umzuziehen. Allein die alten Objektträger, die zehn Jahre aufbewahrt werden müssen, wiegen zusammen mehrere Tonnen. Da die Statik des Gebäudes für solche Belastungen nicht ausreicht, musste der größte Teil unseres Schnittarchivs in einen Raum in der Tiefgarage verlagert werden. Die neuen Laborräume erhielten maßgefertigte Einbauten und aufwändige Absauganlagen, und das Sekretariat ein neues Computer-Netzwerk.

Die größten Probleme beim Umzug entstanden in Bereichen, die wir nicht direkt beeinflussen konnten und die unser Vertrauen in den viel beschworenen »Standort Deutschland« erheblich beeinträchtigt haben. Ein Genehmigungsverfahren für eine Raumnutzungsänderung ist in Freiburg ein Vorgang, in den mehr Behörden eingeschaltet sind als andernorts in den Neubau ganzer Städte. Und mit den grotesk anmutenden Komplikationen bei der Umstellung unserer Telefonanlage könnte man einen Roman füllen.

Wir hatten den unverzeihlichen Fehler begangen, uns mit einigen unserer Rufnummern der Firma Arcor anzuvertrauen. Wer je bei dieser Firma

◄ *Eröffnungsfeier am 4. Dezember: In einem reich bebilderten Vortrag ließ Wolfgang Weyers »7 Jahre Zentrum für Dermatopathologie Freiburg« Revue passieren.*

angerufen hat, wird sich sicher an die angenehme Stimme vom Tonband erinnern, die einen willkommen heißt und einen dann mehrere Minuten lang durch unterschiedliche Bänder navigiert, ehe man den Mitarbeiter eines Call-Centers am Apparat hat. Diese Mitarbeiter sind bei technischen Fragen nicht kompetent, was man auch kaum erwarten kann, aber sie können doch immerhin Wünsche und Beschwerden entgegen nehmen. Ob sie in der Lage sind, Wünsche und Beschwerden weiterzuleiten, ist im Einzelfall schwer zu beurteilen. Die meisten Mitarbeiter erscheinen damit überfordert, und auf versprochene Rückrufe wartet man in der Regel vergeblich. Dies führt dazu, dass man erneut vom Herrn mit der angenehmen Stimme minutenlang durch Tonbänder navigiert wird, ehe man in einem Call-Center am anderen Ende Deutschlands landet, wo man seine Wünsche und Beschwerden nochmals von vorne schildern kann, und meist mit dem gleichen Ergebnis.

All dies war uns bereits bekannt – man macht eben seine Erfahrungen und schraubt seine Erwartungen zurück. Dass das Umstellen eines Telefonanschlusses von einem Gebäude in ein anderes, einige hundert Meter weit entfernt gelegenes Gebäude auch in Zeiten der Raumfahrt und der weltweiten Telekommunikation von einem international operierenden Provider nicht ohne weiteres bewerkstelligt werden kann, hatten wir schon vorausgesehen. Unser Wunsch, dass beim Anruf unserer Nummer das Telefon freitags noch im alten und montags schon im neuen Labor klingeln möge, erschien uns selbst ein wenig überzogen und wurde auch prompt abschlägig beschieden. Die Firma Arcor stelle Telefonnummern nur von montags bis donnerstags um, und dies müsse auf einem Formblatt beantragt werden, das im Internet zu finden sei. »Immerhin!« dachten wir uns, und schickten frohgemut das ausgefüllte Formblatt ein, in dem wir nachdrücklich auf die Wichtigkeit des von uns beantragten Termins am 2. September hinwiesen, denn schließlich wollten wir am Montag, den 6. September, im neuen Labor für alle erreichbar sein.

Wenig später ging uns von Arcor ein Schreiben zu, in dem es hieß, unsere Telefonverbindung würde am 17. August umgestellt. Natürlich riefen wir sofort die Geschäftskunden-Nummer der Firma an, um die verfrühte Umstellung zu verhindern, ließen uns vom Herrn mit der angenehmen Stimme in ein Call-Center vermitteln und wiesen den dort tätigen Mitarbeiter darauf hin, dass wir ein Labor betrieben und dass die betreffende Nummer zu einem Modem gehöre, über das einsendende Kollegen ihre Befunde erhielten. Wir baten um eine schriftliche Bestätigung, dass die Umstellung nicht zum angekündigten, sondern zu dem von uns beantragten Termin durchgeführt werde. Wir erhielten die Zusicherung, man werde sich darum kümmern, doch die schriftliche Bestätigung blieb aus. So wurde der Anruf beim Herrn mit der angenehmen Stimme zu einem täglichen Ritual, und nachdem uns Mitarbeiter aller möglichen Call-Center versichert hatten, sie würden sich darum kümmern, wurde die Rufverbindung zum ursprünglich genannten Termin am 17. August gekappt, so dass unsere Datenfernübertragung über drei Wochen lang unterbrochen blieb.

Warum über drei Wochen? Weil dies noch nicht alles war. Denn mit der Umschaltung einer Nummer ist es nicht getan. Sie muss am neuen Standort noch mit dem Endgerät verbunden werden. Zu diesem Zweck werde, so teilte uns die Firma Arcor nach mehrfacher Aufforderung schriftlich mit, am 3. September ein Techniker zu uns kommen, für den wir uns bereithalten sollten. Diesen Techniker bekamen wir nie zu Gesicht, was auch daran gelegen haben mag, dass das Schreiben der Firma Arcor das Datum des 6. September trug, also erst drei Tage nach dem Tag geschrieben worden war, an dem wir uns hätten bereit halten sollen.

► *Im zweiten Stock dieses Gebäudes ist das Zentrum für Dermatopathologie Freiburg nun untergebracht. Die maroden Leitungsnetze sind glücklicherweise nur eine Fotomontage. Zwar fiel im Rahmen unseres Umzugs die Datenfernübertragung zeitweise aus, doch dies lag nicht an veralteten Leitungsnetzen, sondern an der langen Leitung unseres damaligen Providers.*

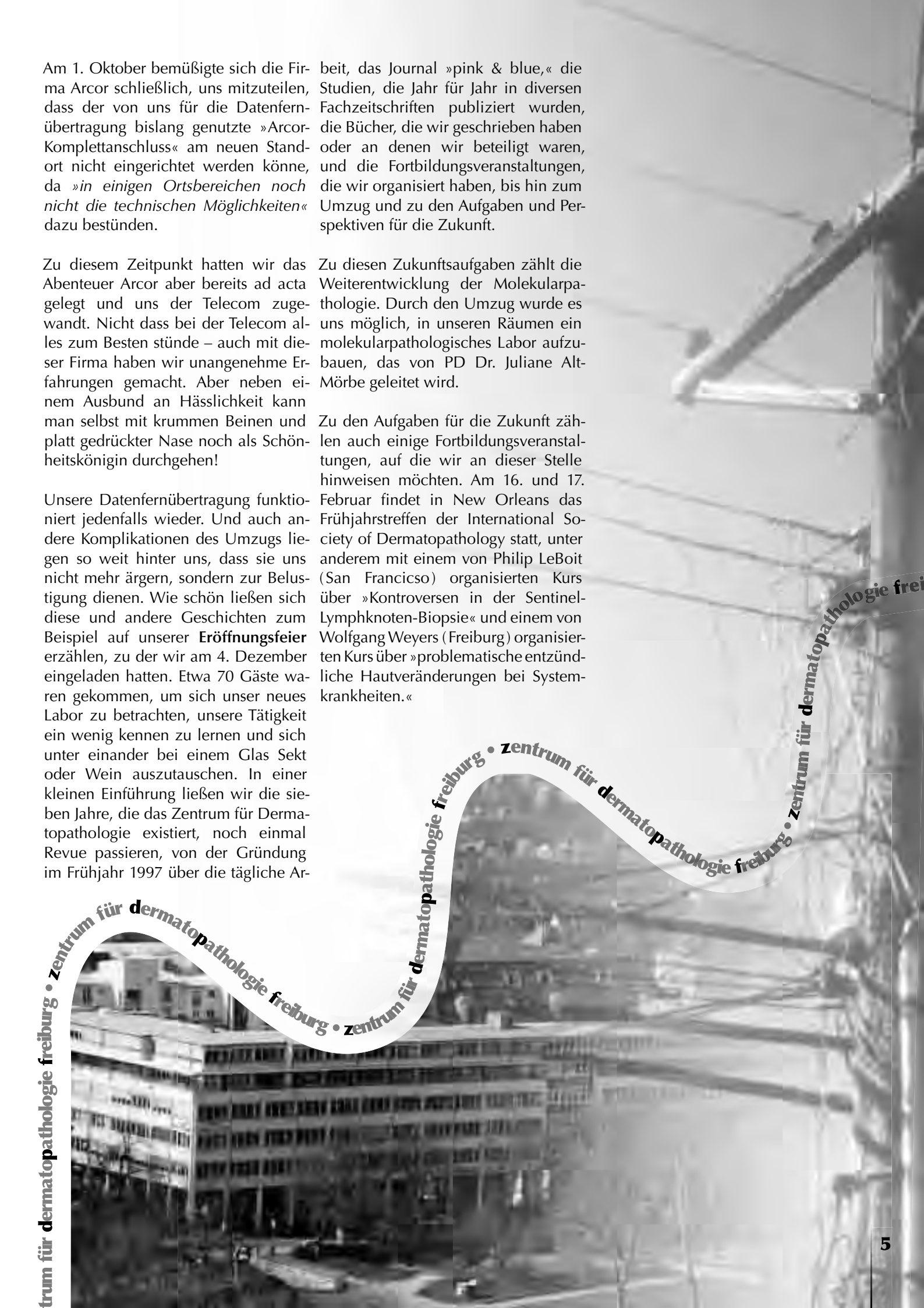
Am 1. Oktober bemüßigte sich die Firma Arcor schließlich, uns mitzuteilen, dass der von uns für die Datenfernübertragung bislang genutzte »Arcor-Komplettanschluss« am neuen Standort nicht eingerichtet werden könne, da *»in einigen Ortsbereichen noch nicht die technischen Möglichkeiten«* dazu bestünden.

Zu diesem Zeitpunkt hatten wir das Abenteuer Arcor aber bereits ad acta gelegt und uns der Telecom zugewandt. Nicht dass bei der Telecom alles zum Besten stünde – auch mit dieser Firma haben wir unangenehme Erfahrungen gemacht. Aber neben einem Ausbund an Hässlichkeit kann man selbst mit krummen Beinen und platt gedrückter Nase noch als Schönheitskönigin durchgehen!

Unsere Datenfernübertragung funktioniert jedenfalls wieder. Und auch andere Komplikationen des Umzugs liegen so weit hinter uns, dass sie uns nicht mehr ärgern, sondern zur Belustigung dienen. Wie schön ließen sich diese und andere Geschichten zum Beispiel auf unserer **Eröffnungsfeier** erzählen, zu der wir am 4. Dezember eingeladen hatten. Etwa 70 Gäste waren gekommen, um sich unser neues Labor zu betrachten, unsere Tätigkeit ein wenig kennen zu lernen und sich unter einander bei einem Glas Sekt oder Wein auszutauschen. In einer kleinen Einführung ließen wir die sieben Jahre, die das Zentrum für Dermatopathologie existiert, noch einmal Revue passieren, von der Gründung im Frühjahr 1997 über die tägliche Arbeit, das Journal »pink & blue,« die Studien, die Jahr für Jahr in diversen Fachzeitschriften publiziert wurden, die Bücher, die wir geschrieben haben oder an denen wir beteiligt waren, und die Fortbildungsveranstaltungen, die wir organisiert haben, bis hin zum Umzug und zu den Aufgaben und Perspektiven für die Zukunft.

Zu diesen Zukunftsaufgaben zählt die Weiterentwicklung der Molekularpathologie. Durch den Umzug wurde es uns möglich, in unseren Räumen ein molekularpathologisches Labor aufzubauen, das von PD Dr. Juliane Alt-Mörbe geleitet wird.

Zu den Aufgaben für die Zukunft zählen auch einige Fortbildungsveranstaltungen, auf die wir an dieser Stelle hinweisen möchten. Am 16. und 17. Februar findet in New Orleans das Frühjahrstreffen der International Society of Dermatopathology statt, unter anderem mit einem von Philip LeBoit (San Francicso) organisierten Kurs über »Kontroversen in der Sentinel-Lymphknoten-Biopsie« und einem von Wolfgang Weyers (Freiburg) organisierten Kurs über »problematische entzündliche Hautveränderungen bei Systemkrankheiten.«



▲ *Im Labor bedarf es der Fingerfertigkeit, hier demonstriert von unseren Mitarbeiterinnen Tanja Vögtle, Cornelia Stöhr und Nicole Ronczka (von links nach rechts).*

▲ *Eröffnungsfeier am 4. Dezember: Der Gang durch das Labor wurde mit einem klinischen Quiz verbunden, das nicht nur Rolf Hoffmann (Freiburg) einiges Kopfzerbrechen bereitete.*

Am 4. bis 6. März folgt das **8. Gießener dermatohistologische Kolloquium**, das erneut gemeinsam vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg und dem Zentrum für Dermatologie und Andrologie der Justus-Liebig-Universität Gießen organisiert wird. Unter dem Titel *»**Back to the Future**«* werden kontroverse Konzepte der Dermatologie und Dermatopathologie diskutiert, wobei es sowohl um Techniken wie die Schnittrandkontrolle und immunhistochemische und molekulare Untersuchungsverfahren als auch um Krankheiten wie den Morbus Grover, das Granuloma anulare, das Sweet-Syndrom und die Pityriasis lichenoides geht. Den Ursachen aktueller Kontroversen wird durch Betrachtung ihres historischen Hintergrundes nachgespürt, und am Ende sollen Vorschläge für künftige Studien stehen, die zu einem besseren Verständnis führen können. Das Gießener dermatohistologische Kolloquium spricht damit nicht nur Dermatohistopathologen, sondern auch klinisch tätige Dermatologen an, die von der breiten Darstellung wichtiger Hautkrankheiten sicher profitieren können.

▼ *Eröffnungsfeier am 4. Dezember: Juliane Alt-Mörbe (links) im Gespräch mit Carlos Diaz. Im Hintergrund sieht man das Poster für das 8. Gießener dermatohistologische Kolloquium.*

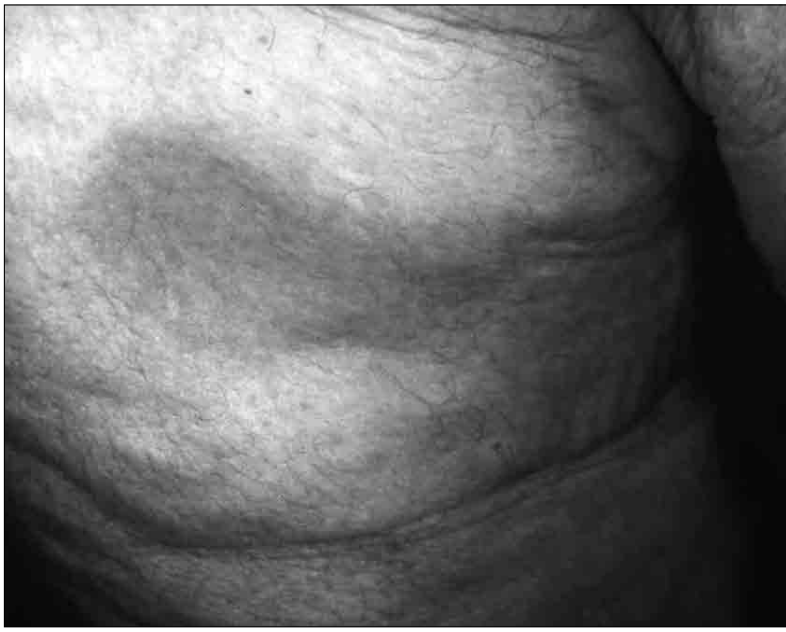
Am Samstag, den 16. Juli, wird dann das **5. Dermatopathologische Sommer-Seminar** stattfinden, organisiert vom Zentrum für Dermatopathologie Freiburg und dem Pathologischen Institut der Freiburger Universität. Wie bereits beim ersten Sommer-Seminar lautet das Thema *»**Mesenchymale Tumoren der Haut**«*, denn diese Tumoren sind vielfältig und bereiten immer wieder diagnostische Probleme. Im Kurssaal des Pathologischen Institutes werden die Teilnehmer Gelegenheit haben, in vier Abschnitten jeweils sechs interessante mesenchymale Tumoren zu mikroskopieren. Ein Fragebogen mit den wichtigsten Kriterien soll die Teilnehmer systematisch an die Diagnosen heranführen, die anschließend von Carlos Diaz unter Einbeziehung aller relevanten Differenzialdiagnosen diskutiert werden. Zum Abschluss lädt die Firma Dako Cytomation zu einem gemütlichen Beisammensein ein, diesmal auf einer großen Terasse über den Dächern von Freiburg. Weitere Informationen zum Sommer-Seminar und zum Giessener Kolloquium finden Sie auf unserer homepage (www.zdpf.de) unter dem Stichwort »Neues – Fortbildungsveranstaltungen«.

Der besondere Fall

Dramatischer Verlauf eines Pannikulitis-artigen T-Zell-Lymphoms mit Hämophagozytose

vorgestellt von Jesus Bastida-Inarrea (Las Palmas), Juliane Alt-Mörbe (Freiburg) und Carlos Diaz (Freiburg)

Eine 65jährige Frau wurde mit Fieber, Übelkeit und Atembeschwerden in die Notaufnahme des Krankenhauses von Las Palmas, Gran Canaria eingewiesen. Sie wies darüber hinaus mehrere erythematöse, derb indurierte Plaques an den Armen, Beinen und am Gesäß auf, die nach ihren Angaben erst seit wenigen Tagen bestanden. Einige der Plaques waren zentral eingesunken. Im Blutbild wurden eine Anämie (Hämoglobin 11 g/dl), Leukopenie (2.800/µl) und Thrombozytopenie (120.000/µl) festgestellt. Die Milz erschien in der abdominellen Sonographie leicht vergrößert; eine Hepatomegalie oder Lymphadenopathie lagen nicht vor. Auch Röntgen-Thorax-Aufnahmen waren unauffällig. Die unter dem Verdacht auf eine akute Viruserkrankung durchgeführte serologische Diagnostik blieb negativ.

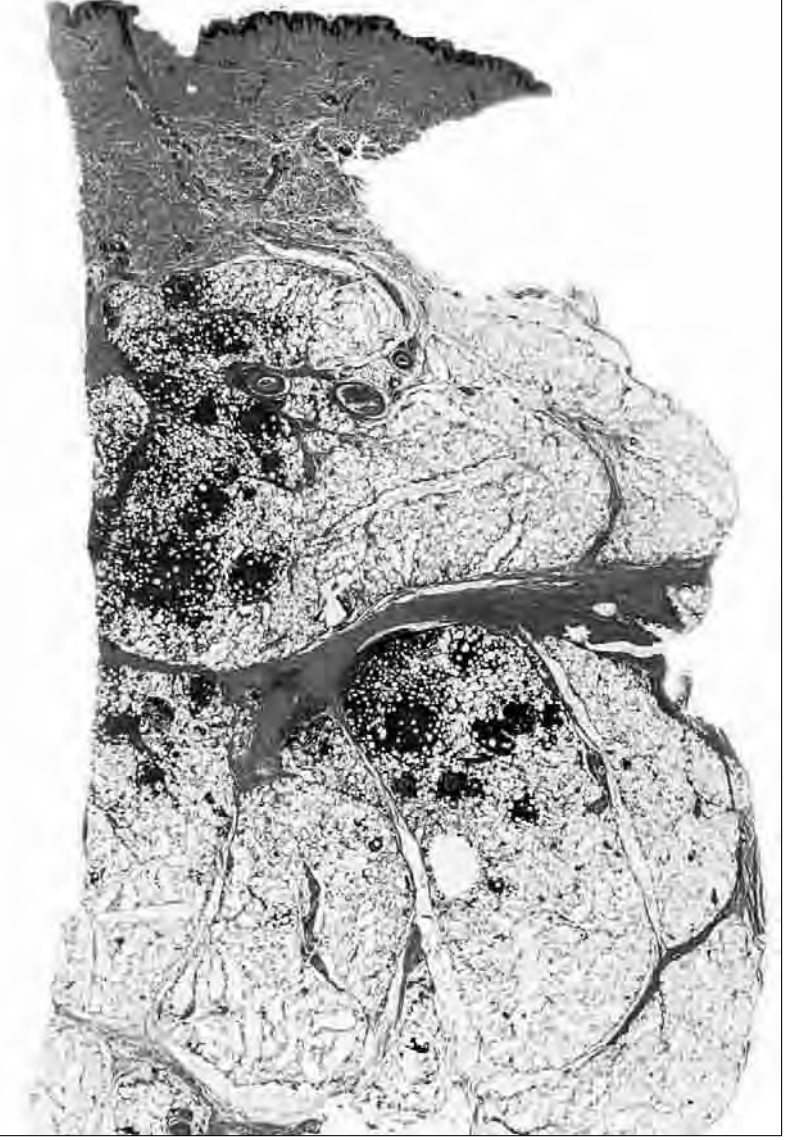


► *Derb indurierter, zentral eingesunkener Plaque am rechten Oberschenkel.*

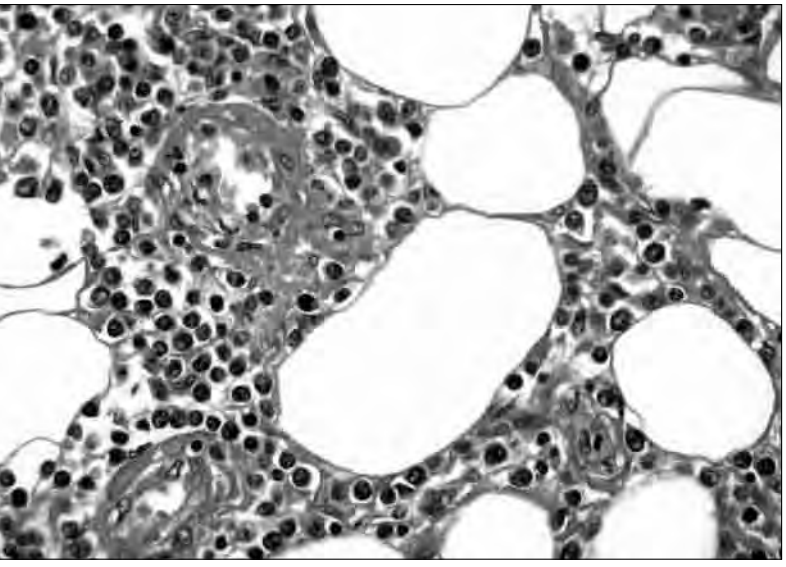
Eine kurz nach der Aufnahme durchgeführte tiefe Biopsie ergab einen im Vergleich zum ausgeprägten klinischen Bild nur relativ geringen Befund. Epidermis und Dermis waren unauffällig, und in den Läppchen des subkutanen Fettgewebes fand sich ein fokales Lymphozyteninfiltrat. Die Lymphozyten wiesen leicht vergrößerte, pleomorphe Kerne auf und waren teilweise kranzförmig um Fettzellen angeordnet. Am Rande der dichten Infiltrate fanden sich in den Fettgewebsläppchen Erythrozytenextravasate sowie locker verteilte Histiozyten mit großem, eosinophilem Zytoplasma und exzentrisch gelegenen Kernen. Im Zytoplasma einiger Histiozyten waren Erythrozyten nachweisbar. Eine Infiltration von Gefäßwänden durch Lymphozyten, Vaskulitiszeichen oder Nekrosezonen lagen nicht vor.

► *Mehrere tief gelegene Knoten am rechten Oberarm mit einem Durchmesser von etwa fünf Zentimetern (Pfeile). Die Haut ist im Bereich der Knoten leicht gerötet (auf dieser Schwarz-Weiß-Abbildung ist der Farbunterschied schwer erkennbar).*

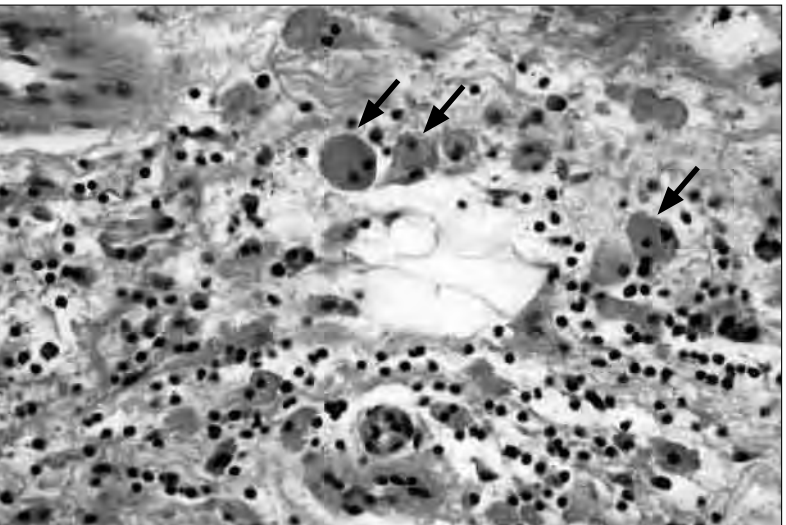
Aufgrund des histopathologischen Bildes wurde die Diagnose eines Pannikulitis-artigen T-Zell-Lymphoms mit Hä-



◄ *Übersichtsvergrößerung der Hautbiopsie: man sieht ein fleckförmiges Infiltrat in den Läppchen der Subkutis. Epidermis und Dermis sind unverändert.*



◄ *Einzelne Fettzellen werden von mittelgroßen Lymphozyten mit pleomorphen Kernen umschlossen.*



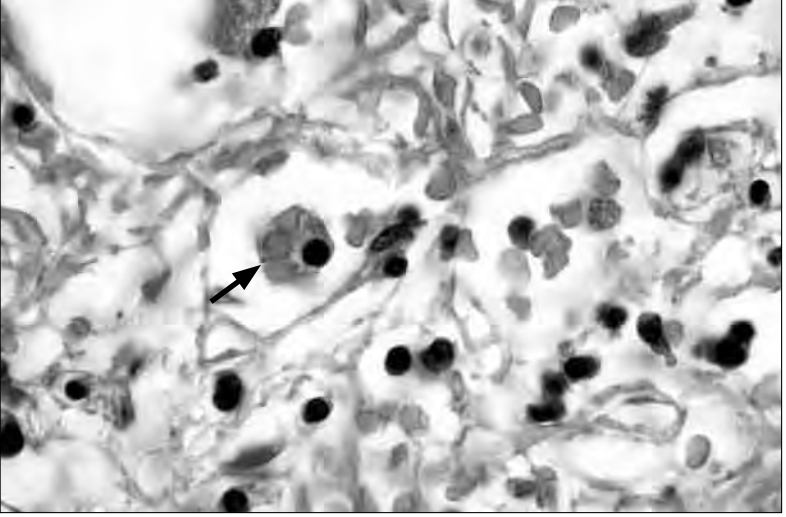
◄ *Am Rande der dichten Infiltrate sieht man in den Fettgewebsläppchen Hämorrhagien sowie große, teilweise mehrkernige Makrophagen (Histiozyten) mit reichlich eosinophilem Zytoplasma (Pfeile).*

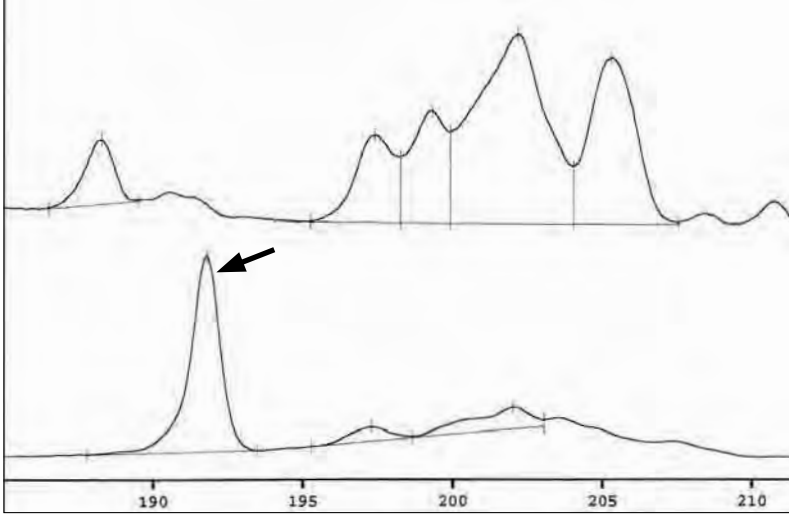
► *Einige Histiozyten weisen Einschlüsse von Erythrozyten im Zytoplasma auf (Pfeil).*

►► *PCR-Fragment-Analyse auf hoch auflösendem Polyacrylamid-Gel: Dominanter Peak als Zeichen der Monoklonalität des Infiltrates (Pfeil). Die obere Kurve zeigt eine Kontrolle mit polyklonalem Muster.*

mophagozytose gestellt. Immunhistochemisch exprimierten die Lymphozyten CD3, CD56 und den γδ-Rezeptor; CD4, CD8 und CD30 waren negativ. Molekularpathologisch ließ sich ein monoklonales Rearrangement der γ-Kette des T-Zell-Rezeptors sichern. Epstein-Barr-Virus-DNA wurde nicht nachgewiesen, was gegen die Diagnose eines extranodalen NK/T-Zell-Lymphoms vom nasalen Typ mit subkutaner Beteiligung sprach. Die Diagnose kam für die Patientin jedoch zu spät, denn für die Einleitung einer Chemotherapie blieb keine Zeit. Innerhalb weniger Tage entwickelte die Patientin großflächige Ekchymosen und starb eine Woche nach ihrer Aufnahme im Krankenhaus unter dem Bild des Herz-Kreislaufversagens. Bei der Autopsie wurden neben den subkutanen Manifestationen des Lymphoms spezifische Infiltrate in Knochenmark, Lungen und Leber sowie ausgedehnte Hämorrhagien festgestellt.

Das subkutane Pannikulitis-artige T-Zell-Lymphom wurde 1991 von Gonzalez et al. erstmals als eigenständige Entität beschrieben. Wie aus dem Namen hervorgeht, wurden Fälle dieser Art zuvor oft als Pannikulitis fehlgedeutet und unter anderem als zytophagische histiozytäre Pannikulitis bezeichnet. In 40–70% der Fälle entwickelt sich ein hämophagozytisches Syndrom, das als reaktives Phänomen aufzufassen ist, wahrscheinlich ausgelöst durch eine Produktion von γ-Interferon durch die Tumorzellen mit nachfolgender Aktivierung von Makrophagen. Die Phagozytose von Blutzellen durch aktivierte Makrophagen kann zu einer rasch fortschreitenden Panzytopenie führen, die für die meisten Todesfälle verantwortlich ist.





Das subkutane Pannikulitis-artige T-Zell-Lymphom wurde 1994 als »vorläufige Entität« in die REAL-Klassifikation und später auch in die EORTC- und WHO-Klassifikation aufgenommen. Trotz seiner Seltenheit liegen inzwischen mehrere Studien vor, in denen die klinischen, histopathologischen, immunphänotypischen und prognostischen Merkmale der Erkrankung besser charakterisiert wurden. Das Pannikulitis-artige T-Zell-Lymphom tritt oft schon im jungen und mittleren Lebensalter auf; die Erkrankung beginnt im Mittel etwa zwei Jahrzehnte früher als andere primär kutane T-Zell-Lymphome und wurde vereinzelt auch bei Kindern beschrieben. Eine Geschlechtsprädisposition scheint nicht zu bestehen. Die Patienten weisen in der Regel mehrere indurierte subkutane Plaques oder Noduli auf, die meist im Bereich der Extremitäten lokalisiert sind; solitäre Läsionen sind selten. In den meisten Fällen liegen über einen längeren Zeitraum hinweg weder extrakutane Manifestationen noch Allgemeinsymptome vor; in anderen Fällen wurde jedoch eine rasche Ausbreitung auf andere Organe beschrieben. Ob dies auch bei der hier geschilderten Patientin der Fall war oder ein primär extrakutanes Lymphom vorlag, das sich klinisch erst durch die Hautveränderungen manifestierte, ist nicht sicher zu beurteilen. Der Tod der Patientin war Folge des hämophagozytischen Syndroms; die extrakutanen Lymphom-Manifestationen konnten erst bei der Autopsie nachgewiesen werden.

Die Prognose des Pannikulitis-artigen T-Zell-Lymphoms ist ungünstig; nach Literaturangaben beträgt die krankheitsbedingte Mortalität fast 50 % bei einer mittleren Überlebenszeit von etwa zwei Jahren. Da in vielen Studien die Nachbeobachtungszeiten kurz waren, ist von einer noch höheren Mortalität auszugehen. Allerdings wurden auch Fälle mit langen Remissionen beschrieben. Die sehr unterschiedliche Prognose spricht dafür, dass es sich beim Pannikulitis-artigen T-Zell-Lymphom um ein heterogenes Krankheitsbild handelt, das einer genaueren Klassifizierung bedarf. Als prognostisch günstige Merkmale gelten der Nachweis des αβ-T-Zell-Rezeptors und vor allem das Fehlen eines hämophagozytischen Syndroms bei Diagnosestellung. In solchen Fällen lassen sich durch Chemotherapie (v. a. CHOP) oft anhaltende Remissionen erzielen; bei solitären Läsionen kann auch eine Radiotherapie erfolgreich sein. Demgegenüber geht der γδ-Phänotyp mit einer ungünstigen Prognose einher und muss wahrscheinlich grundsätzlich von Lymphomen des αβ-Phänotyps abgegrenzt werden. In mehreren Studien wurden als weitere prognostisch ungünstige Befunde neben dem hämophagozytischen Syndrom der Nachweis von CD56, eine Mitbeteiligung der oberen Dermis, ulzerierte Tumoren und ein höheres Alter bei der Erstmanifestation (>40 Jahre) hervorgehoben. Für Patienten mit dieser Befundkonstellation wurde eine aggressive Polychemotherapie, möglichst mit nachfolgender Knochenmarkstransplantation, empfohlen. Im Anschluss an eine solche Therapie liegt die Rezidivrate nach Literaturangaben bei unter 10 %.

Im hier geschilderten Fall war eine therapeutische Intervention nicht mehr möglich. Durch die ungünstige Befundkonstellation (γδ-Phänotyp, CD56-pos., hohes Alter bei Erstmanifestation, hämophagozytisches Syndrom bei Diagnosestellung) und den dramatischen Verlauf wird die Relevanz der in den letzten Jahren herausgearbeiteten prognostischen Faktoren unterstrichen.

Literatur:

1 *Go RS, Wester SM. Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. Cancer 2004; 101: 404 – 413.*

2 *Takeshita M, Imayama S, Oshiro Y et al. Clinicopathologic analysis of 22 cases of subcutaneous panniculitis-like CD56- or CD56+ lymphoma and review of 44 other reported cases. Am J Clin Pathol 2004; 121: 408 – 416.*

3 *Massone C, Chott A, Metze D et al. Subcutaneous, blastic natural killer (NK), NK/T-cell, and other cytotoxic lymphomas of the skin. A morphologic, immunophenotypic, and molecular study of 50 patients. Am J Surg Pathol 2004; 28: 719 – 735.*

4 *Shani-Adir A, Lucky AW, Prendiville J et al. Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma in children: response to combination therapy with cyclosporine and chemotherapy. J Am Acad Dermatol 2004; 50: S18 – 22.*

5 *Santucci M, Pimpinelli N, Massi D et al. Cytotoxic/natural killer cell cutaneous lymphomas. Report of the EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. Cancer 2003; 97: 610 – 627.*

6 *Salhany KE, Macon WR, Choi JK et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. Clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic analysis of alpha/beta and gamma/delta subtypes. Am J Surg Pathol* 1998; 22: 881 – 893.

7 *Gonzalez CL, Medeiros LJ, Braziel RM, Jaffe ES. T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue: a clinicopathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome. Am J Surg Pathol 1991; 15: 17 – 27.*

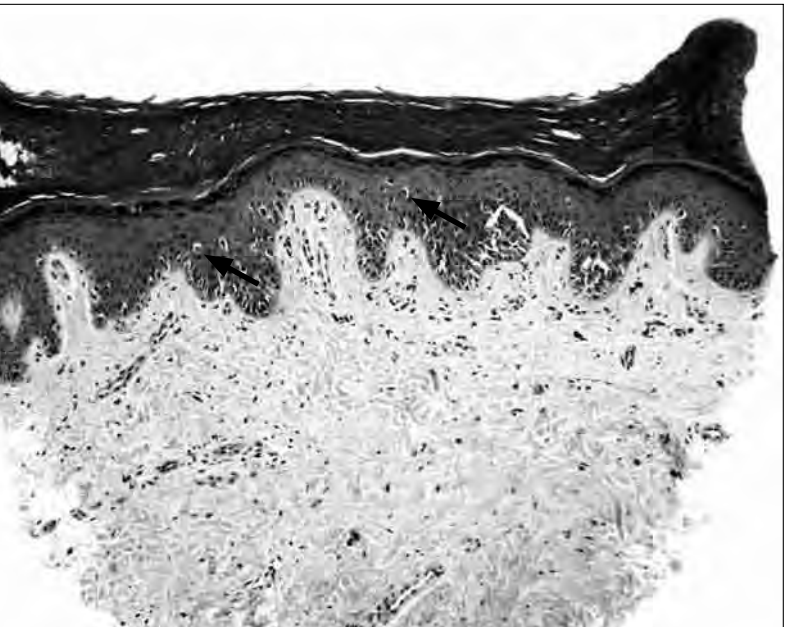
Bilderbuch der Biopsie

Wenn man seine Absichten nicht deutlich macht, kann dies zu Missverständnissen führen. Das gilt für die Dermatopathologie ebenso wie für zwischenmenschliche Beziehungen. Einem Gewebestück ist nicht immer anzusehen, mit welcher Absicht es entfernt wurde, und es kann einen großen Unterschied machen, ob dies mit dem Ziel der vollständigen Exzision oder der Gewinnung einer kleinen Probe geschah. Zum Beispiel weisen Basalzellkarzinome oft Regressionszonen auf, und nicht selten sind die Ränder eines Biopsates tumorfrei, obwohl es sich nur um eine Probebiopsie aus einem klinisch sehr viel größeren Tumor gehandelt hat. Wird die der Biopsie zugrunde liegende Absicht nicht mitgeteilt und histopathologisch eine vollständige Entfernung attestiert, so kann dies erhebliche Konsequenzen haben, vor allem wenn sich der Patient nicht bald nach der Biopsie wieder vorstellt.

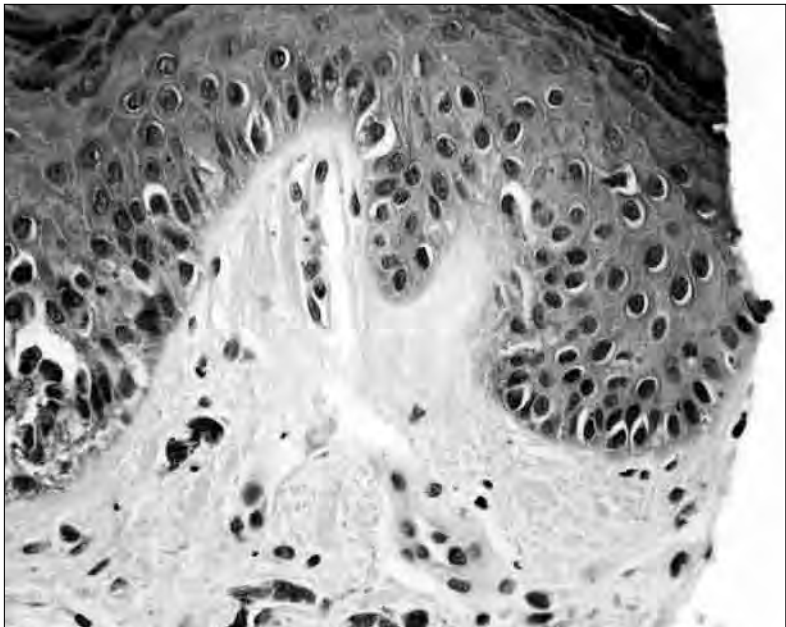
Unklarheiten bezüglich der Absicht einer Biopsie können aber nicht nur zu Fehlern bei der Beurteilung der Vollständigkeit einer Exzision, sondern auch zu falschen Diagnosen führen. Zum Beispiel zeigen sowohl melanozytäre Naevi als auch Melanome in ihrer frühesten Phase eine Vermehrung einzelner Melanozyten an der Junktion. Grobe Kernatypien liegen noch nicht vor; sie treten bei Melanomen erst später auf. Zur Unterscheidung können Melanozytennester dienen, die sich bei Naevi sehr früh, bei Melanomen erst später entwickeln. Melanome zeigen meist schon früh einige Melanozyten in höheren Epidermislagen; dies ist bei Naevi seltener, kommt aber in den Anfangsstadien mit aktiver Proliferation von Melanozyten durchaus vor, besonders bei Läsionen in Leistenhaut. Mit anderen Worten ist die Differenzialdiagnose der Initialstadien melanozytärer Tumoren schwierig, und in Ermangelung anderer Kriterien spielt der Durchmesser einer Läsion eine wichtige Rolle. Weist ein melanozytärer Tumor einen Durchmesser von acht oder zehn Millimetern auf, so sprechen die Dominanz einzelner Melanozyten im Vergleich zu Nestern und das Vorkommen suprabasaler Melanozyten für ein Melanom. Liegt der Durchmesser dagegen bei zwei Millimetern, so sind einige suprabasale Melanozyten auch bei melanozytären Naevi zu erwarten, und bereits wenige junktionale Nester sprechen gegen ein Melanom.

Solch kleine Läsionen werden meist mit geringem Abstand entfernt, und dies mit gutem Grund, denn sie sind in der Regel gutartig. Der geringe Abstand lässt aber oft nicht erkennen, ob eine Läsion vollständig entfernt wurde oder nicht, und so kann es geschehen, dass anstelle eines kleinen, mit nur geringem Abstand exzidierten Naevus ein unvollständig entferntes Melanom diagnostiziert wird – oder umgekehrt. Nicht immer werden solche Fehler durch Rücksprache zur klinisch-histopathologischen Korrelation ausgeräumt. Um sie gar erst entstehen zu lassen, sollte neben der klinischen Diagnose auch die Absicht, mit der eine Biopsie erfolgte, auf dem histologischen Begleitschein oder Überweisungsschein verzeichnet sein.

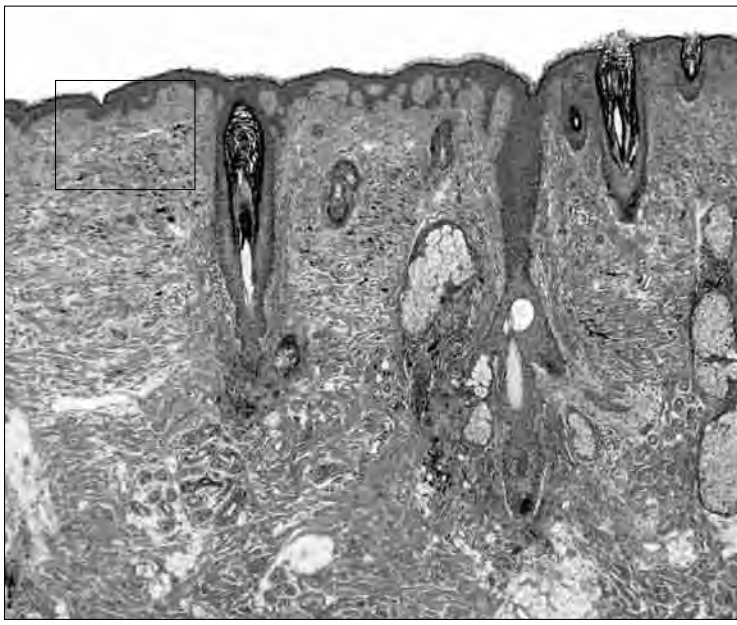
▼ *Kleiner melanozytärer Naevus in Leistenhaut mit einem Durchmesser von etwa 2 mm. Es finden sich nur zwei Nester; das Überwiegen einzeln gelegener Melanozyten ist bei solch kleinen Naevi ein häufiger Befund. Auch suprabasal gelegene Melanozyten (Pfeile) kommen bei kleinen Naevi häufig vor, besonders in Leistenhaut.*



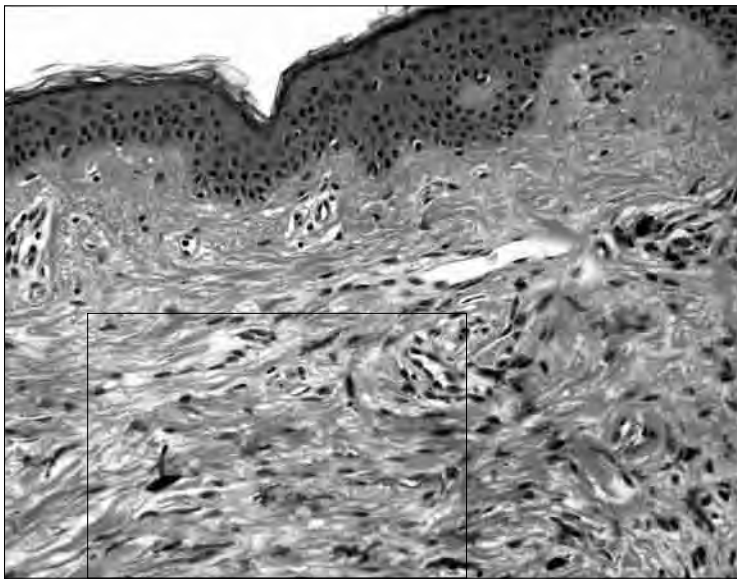
▼ *Die Melanozytenvermehrung reicht unmittelbar an den seitlichen Schnittrand heran, so dass nicht sicher zu beurteilen ist, ob die Läsion vollständig entfernt wurde. Würde es sich nicht um eine Exzisionsbiopsie, sondern um eine Probebiopsie handeln, könnte ein Melanom bei der vorliegenden Befundkonstellation nicht ausgeschlossen werden.*



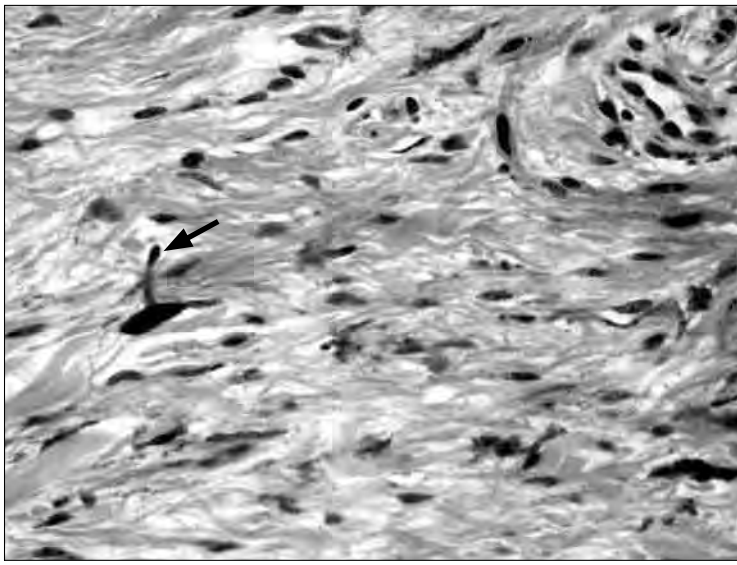
Das ist es!



► *Nävus Ota: Stark pigmentierte Melanozyten im oberen Stratum reticulare, in der Nachbarschaft von Hautanhangsgebilden in die Tiefe reichend. Die starke Pigmentierung und die tiefe Lokalisation des Pigments sind für den klinisch auffälligen bläulichen Farbton verantwortlich.*



► *Die Epidermis und papilläre Dermis weisen keine Melanozytenvermehrung auf. Im oberen Stratum reticulare finden sich spindelige und dendritische Melanozyten.*



► *Wegen der starken Pigmentierung des Zytoplasmas sind die Dendriten der Melanozyten gut erkennbar (Pfeil).*

In einer Zeit, in der Regina Halmich als Box-Weltmeisterin populär wurde und neben ernst zu nehmenden Gegnerinnen auch wagemutige Vertreter des Show-Business auf die Bretter schickte, ist man geneigt, hinter jedem blauen Fleck im Augenbereich einer Dame die Folgen eines Sport-Unfalles zu vermuten. Dass es sich bei diesem blauen Fleck jedoch nicht um ein Hämatom, sondern um eine melanozytäre Fehlbildung handelt, ist an der Mitbeteiligung der Sklera des Auges zu erkennen. Die graublaue Färbung und die Lokalisation sind typisch für den Naevus Ota, der sich im Versorgungsbereich der oberen beiden Äste des N. trigeminus entwickelt und deshalb auch als Naevus fuscocoeruleus ophthalmomaxillaris bezeichnet wird. Neben der Haut und der Sklera können auch andere Strukturen des Augen (u. a. Konjunktiva, Kornea), nasale und orale Schleimhäute und die Leptomeningen in den entsprechenden Innervationsbereichen betroffen sein.

Der Naevus Ota ist wie andere dermale Melanozytosen Folge einer gestörten Wanderung von Melanozyten aus der Neuralleiste in die Epidermis. Er wurde 1939 vom japanischen Dermatologen Masao Ota erstmals beschrieben und hat in Japan eine Inzidenz von 0,2 bis 1%. Bei Kaukasiern ist diese Fehlbildung nur selten zu beobachten. Im Gegensatz zum Mongolenfleck, der bereits bei Geburt vorhanden ist und später abblasst, ist der Naevus Ota bei Geburt oft nicht zu sehen und manifestiert sich nicht selten erst in der zweiten Lebensdekade. Histopathologisch finden sich stark pigmentierte spindelige und dendritische Melanozyten im gesamten Stratum reticulare, wobei die obere Dermis stärker betroffen ist. Die Melanozyten sind überwiegend parallel zur Hautoberfläche gelegen.

Der Naevus Ota stellt im Wesentlichen ein kosmetisches Problem dar; die Behandlung kann durch Laser-Therapie erfolgen. Über die Entstehung kutaner Melanome auf dem Boden eines Naevus Ota wurde nur vereinzelt berichtet, wobei vornehmlich Kaukasier betroffen waren. Häufiger ist bei einer Mitbeteiligung des Auges die Entwicklung von Uvea-Melanomen. Obwohl größere Studien fehlen, wird dieses Risiko bei Kaukasiern auf 25% geschätzt. Aus diesem Grunde sind in solchen Fällen regelmäßige augenärztliche Kontrollen angezeigt.

Memories

Harry Keil – 101 Jahre

In der Geschichte der Dermatologie gibt es viele bedeutende Persönlichkeiten, die zurecht gewürdigt werden. Man denke nur an die herausragenden Leistungen von Männern wie Hebra und Unna. Es gibt aber auch mittelmäßige Personen, die zu Unrecht gewürdigt werden, vielleicht nur weil sie das Glück hatten, zufällig auf einen Patienten zu stoßen, der Hautveränderungen aufwies, die noch nicht beschrieben waren und sich später als Manifestationen einer eigenständigen Krankheit erwiesen. Und dann gibt es noch einige beeindruckende Persönlichkeiten, die zu Unrecht nicht gewürdigt werden. Zu den letztgenannten Dermatologen zählt der Amerikaner Harry Keil.

Kein Krankheitsbild ist nach Keil benannt, keine bahnbrechende Entdeckung trägt seinen Namen. Keil war nie Chef einer Hautklinik und hatte nur wenige Schüler. Aber er hatte ein gutes Gespür für widersprüchliche Konzepte, bemerkte Unzulänglichkeiten in der Beurteilung von Krankheiten, erkannte offene, vielleicht noch nie klar gestellte Fragen und bemühte sich, diese Fragen zu lösen. Zielgerichtet in seinem Ansatz, bedacht in der Wahl seiner Methoden und sicher in seinem Urteil, war er seiner Zeit oft weit voraus.

Harry Keil wurde im Jahre 1904 in New York geboren. Nach dem Besuch der DeWitt Clinton High School im New Yorker Stadtteil Bronx ging er 1921 an die Columbia University und nahm 1925 das Studium der Medizin an der New York University School of Medicine und am Bellevue Hospital auf. Nach seiner Approbation war Keil 1929 und 1930 Assistenzarzt am Mount Sinai Hospital in New York. Der Gewinn eines Stipendiums ermöglichte ihm 1931 und 1932 eine Reise nach Europa, wo er seine Kenntnisse in der Dermatologie vertiefte. Im Jahre 1932 ließ sich Keil in New York als Hautarzt nieder.

Im Unterschied zu Europa war und ist es in den USA üblich, dass niedergelassene Fachärzte begleitend auch an Universitätskliniken tätig sind. Harry Keil wurde 1934 in den Lehrkörper der Skin and Cancer Unit der New York University School of Medicine aufgenommen. Er lehrte und arbeitete dort bis 1948, als er unter dem Vorwurf, Patienten der Klinik für seine Privatpraxis abgeworben zu haben, entlassen wurde. Von 1939 bis 1961 betreute Keil außerdem das Montefiore Hospital in der Bronx, an dem die Skin and Cancer Unit ein Curriculum für die Facharztausbildung unterhielt. Keils Schüler profitierten dabei von seiner klinischen Erfahrung und von seinem enzyklopädischen Wissen, das er sich durch intensives Studium aller verfügbarer Quellen über viele Jahre hinweg erworben hatte. Diese genaue Kenntnis der Literatur schlug sich auch in seinen wissenschaftlichen Arbeiten nieder.

Das beste Beispiel ist eine 1938 publizierte Studie über die Parapsoriasis en plaques, in der die Beziehung dieser Krankheit zur Mykosis fungoides erstmals einer wirklichen Prüfung unterzogen wurde (Arch Dermatol Syphilol 1938; 37: 465 – 494, 38: 545 – 554). Ausgehend von einem eigenen Fall, studierte Keil nicht nur die wichtigsten Artikel, sondern die gesamte Literatur zur Parapsoriasis, einschließlich zahlreicher auf dermatologischen Konferenzen vorgestellter Fälle, über die im Laufe der Jahre mehrfach berichtet wurde, so dass sich der klinische Verlauf verfolgen ließ. Keil fand dabei nicht nur viele Berichte über eine Assoziation von Parapsoriasis en plaques und Mykosis fungoides, sondern auch zahlreiche Fälle, die von einem Beobachter als Parapsoriasis en plaques, vom anderen als Mykosis fungoides beschrieben worden waren. Die Fragen, die er daraus ableitete, erscheinen sehr modern:

»1. Ist die Beziehung zwischen Parapsoriasis en plaques und beginnender Mykosis fungoides enger als bislang angenommen? (a) Sind die klinischen Kriterien für die Differenzialdiagnose beider Krankheitsbilder wirklich zufrieden stellend? (b) Können beide Krankheitsbilder histologisch sicher voneinander abgegrenzt werden…? (c) Ist die Prognose gewöhnlicher Fälle einer Parapsoriasis en plaques tatsächlich so gut wie allgemein angenommen? 2. Gibt es Fälle beginnender Mykosis fungoides, die die üblichen klinischen und pathologischen Diagnosekriterien nicht erfüllen? (a) Wenn solche Fälle einer Parapsoriasis en plaques gleichen, können sie immer von der Brocq'schen Krankheit abgegrenzt werden? (b) Schließen ‚banale' histologische Veränderungen die Diagnose einer Mykosis fungoides sicher aus? (c) Schreitet die prämykoside Mykosis fungoides in allen Fällen in das Stadium infiltrierter Plaques und Tumoren fort? Gibt es Fälle der Erkrankung im Initialstadium, in denen die Hautveränderungen jahrelang unverändert bleiben und so den Verlauf der Parapsoriasis simulieren?«

Zur Untersuchung dieser Fragen unterzog Keil die gesamte Literatur einer kritischen Analyse, wobei er besonders auf Kriterien achtete, die für die Abgrenzung der Parapsoriasis en plaques von der Mykosis fungoides herangezogen wurden. Nicht selten wurden diese Kriterien vom gleichen Autor erst für die eine und dann für die andere Diagnose postuliert. So erklärte Brocq das Fehlen von Juckreiz bei der Parapsoriasis en plaques zum wichtigsten Unterscheidungsmerkmal, beschrieb dann aber Fälle von pruriginöser Parapsoriasis en plaques. Keil wies auch darauf hin, dass bei Patienten mit typischer Parapsoriasis en plaques zum Teil erst nach über 20 Jahren die Entwicklung einer Mykosis fungoides beobachtet worden sei, so dass kürzere Nachbeobachtungszeiten kein Urteil über den Verlauf der Erkrankung zuließen. Und so kam er zu dem Schluss, dass die Parapsoriasis en plaques ein

► *Harry Keil (1904–1967)*

frühes Stadium der Mykosis fungoides darstelle, eine Auffassung, die sich erst 60 Jahre später allgemein durchzusetzen begann.

Ebenso pragmatisch ging er an ein anderes Problem heran, nämlich an die Frage, ob die Irritation gewöhnlicher melanozytärer Naevi – im englischen Sprachgebrauch »common moles« – zur malignen Entartung führen könne. Die Angst, durch Manipulation an einem Naevus die Entwicklung eines Melanoms zu verschulden, war damals weit verbreitet und beeinträchtigte die Patientenversorgung in der ganzen Welt. Andererseits entsprach diese Sorge nicht der klinischen Erfahrung. Zusammen mit seinem New Yorker Kollegen Eugene F. Traub stellte sich Keil die Aufgabe, *»die verwirrten und offensichtlich kontroversen Ideen über Naevi und ihre Beziehung zum Krebs und zu Melanomen leichter und allgemein verständlich zu machen«* (Arch Dermatol Syphil 1940; 41: 214–252). Zu diesem Zweck erkundigten sich die Autoren in einem Fragebogen bei 120 Dermatologen, ob diese je eine maligne Entartung eines »kleinen gewöhnlichen behaarten Naevus« beobachtet hätten. Bei über 90% der Dermatologen war dies nicht der Fall, was nach Meinung von Traub und Keil *»die falsche, allgemein verbreitete Vorstellung, dass es beim gewöhnlichen Naevus nicht selten zur kanzerösen Degeneration komme, vollständig widerlegt.«*

Was aber war ein »common mole«? Die histopathologische Untersuchung typischer Fälle ergab, dass es sich fast durchweg um rein dermale Naevi handelte. Nur ein kleiner Teil der untersuchten Pigmentläsionen wies eine junktionale Komponente auf, und nur bei diesen Läsionen glaubten Traub und Keil an eine gehäufte maligne Entartung, betonten aber, dass sie noch nicht genügend Erfahrung hätten, um das Entartungsrisiko junktionaler Naevi beurteilen zu können. Die Fehleinschätzung junktionaler Naevi als möglicher prämaligner Läsionen wurde lange Zeit aufrecht erhalten. Die Leistung von Traub und Keil lag in der Entmystifizierung des »common mole.« Ihr Urteil, es gebe *»keine Anhaltspunkte, dass das ‚common mole' jemals in einen Krebs übergeht,«* hatte große Bedeutung für die Patientenversorgung.

Keil interessierte sich außerdem für die Schnittpunkte zwischen Dermatologie und Innerer Medizin. In zahlreichen Artikeln, die zumeist in den *Archives of Internal Medicine* oder *Annals of Internal Medicine* veröffentlicht wurden, ging er auf Erkrankungen wie den Lupus erythematosus, die Dermatomyositis, das Erythema exsudativum multifor-

me und das Erythema nodosum ein. Im Jahre 1938 publizierte er im Quarterly Journal of Medicine eine Monographie über Rheumaknoten, und in den 40er und 50er Jahren beschäftigte er sich mit den chemischen Grundlagen von Kontaktsensibilisierungen.

In den vielen Stunden, die Keil zur Vorbereitung seiner dermatologischen Arbeiten in medizinischen Bibliotheken verbrachte, war es unvermeidlich, dass er auch auf historisch interessante Aspekte stieß, die er seit den 30er Jahren in medizingeschichtlichen Journalen veröffentlichte. Aus seinen Studien über Rheumaknoten resultierten zum Beispiel zwei Publikationen im Bulletin of the History of Medicine über »Dr. William Charles Wells and his Contribution to the Study of Rheumatic Fever« und »Edward Jenner's Lost Manuscript on 'Rheumatism of the Heart.'« Keils Interesse an der Geschichte der Dermatologie nahm weiter zu und schlug sich in zahlreichen Publikationen nieder, die so unterschiedlichen Themen gewidmet waren wie der »historischen Beziehung zwischen Tumorkonzepten und der Endung -oma« und der Rolle der Laus im griechieschen Altertum. Bereits schwer erkrankt, arbeitete Keil in seinen letzten Lebensjahren an einer Monographie über die Bedeutung der Laus für den Menschen im Laufe der Jahrhunderte, eine Arbeit, die er nicht mehr zum Abschluss bringen konnte. Keil starb in New York am 14. Juni 1967.

Für Sie referiert

Eines der größten therapeutischen Probleme besteht in mangelnder **Compliance**. Untersuchungen dieses Problems sind methodisch schwierig, denn sowohl die Befragung von Patienten und die Überprüfung von Therapie-Tagebüchern als auch Messungen des Medikamentenverbrauchs liefern unzuverlässige Ergebnisse. An der Wake Forest University in Winston-Salem wurde die Compliance bei einer zweimal täglich durchzuführenden externen Psoriasis-Therapie mittels Therapie-Tagebuch und Messung des Medikamentenverbrauches bestimmt. Darüber hinaus wurden jedes Öffnen und Schließen des Tubendeckels mittels eines eingebauten Mikroprozes-

sors erfasst. Die Probanden waren über die Durchführung von Kontrollen informiert, nicht jedoch über die Art der Kontrolle. Da sie sich zur Mitwirkung an der Studie bereit erklärt hatten, war von einer hohen Compliance auszugehen. Dennoch ergab sich mit allen Messmethoden eine über acht Wochen kontinuierlich abnehmende Compliance. Die Messung der Häufigkeit und Dauer der Tubenöffnung mittels des eingebauten Prozessors ergab dabei wesentlich ungünstigere Werte als die anderen Methoden; nach acht Wochen hielten sich nur noch 51% der Patienten an die Therapievorgaben. Die Compliance nahm mit höherem Alter zu, war bei Frauen stärker als bei Männern und bei Patienten mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme stärker als bei Patienten ohne Dauer-Medikation. Ein besonderes Problem stellte das Versäumen gleich mehrerer aufeinander folgender Applikationen dar. Diese meist auf Wochenenden fallenden »Therapielöcher« könnten Rückfälle während der ambulanten Therapie erklären (Carroll CL et al.; J Am Acad Dermatol 2004; 51: 212–216).

Die **Anatomie des Haarfollikels** wurde von einer Arbeitsgruppe der Universitäten von Albacete und Las Palmas untersucht. Entgegen dem traditionellen Konzept gleichmäßig verteilter, einzeln gelegener Haarfollikel, die jeweils eine Talgdrüse und einen Haarmuskel aufweisen, liegen die Follikel am behaarten Kopf in kleinen Gruppen vor, die als »Follikeleinheiten« (follicular units) bezeichnet werden und meist zwei bis vier Haarfollikel umfassen. In Serienschnitten konnte nun gezeigt werden, dass jede Follikeleinheit einen gemeinsamen Haarmuskel aufweist, der unmittelbar unter der Epidermis entspringt, zur Follikeleinheit zieht, dort sämtliche Follikel und Talgdrüsen umfasst und schließlich am Wulst an der Basis des Follikelisthmus inseriert. Neben dem Zug am Follikel beim »Haaresträuben« scheint der Haarmuskel eine mechanisch stabilisierende und protektive Funktion für die Follikeleinheiten zu haben und darüber hinaus durch Kontraktion am Auspressen von Talgdrüsen und dadurch an der Freisetzung von Talg beteiligt zu sein (Poblet E et al.; J Am Acad Dermatol 2004; 51: 217–222).

Der Wert von Röntgen-Thorax-Aufnahmen und der Bestimmung der Serum-Lactat-Dehydrogenase im Rahmen der Tumor-Nachsorge von Melanom-Patienten ohne bekannte Metastasen wurde an der Universität von Michigan in Ann Arbor untersucht. Bei keinem von 224 Patienten führten die genannten Untersuchungen zur Aufdeckung von Metastasen. Dagegen war die LDH bei 15% der Patienten erhöht, und in 7% der Fälle wurden röntgenologisch Befunde erhoben, die als verdächtig auf eine Metastasierung eingestuft wurden, ohne dass sich dies im weiteren Verlauf bestätigen ließ. Die fehlende Sensitität und die hohe Rate falsch-positiver Ergebnisse sprechen gegen den Einsatz dieser Untersuchungen im Rahmen der **Melanom-Nachsorge** (Wang TS et al.; J Am Acad Dermatol 2004; 51: 399–405).

Ungewöhnliche klinische Befunde sind bei immunsupprimierten Patienten nicht selten. Um so wichtiger ist es, bei diesen Patienten frühzeitig eine adäquate Diagnostik durchzuführen. Aus New Orleans wird über eine Patientin berichtet, die wegen einer Myasthenia gravis mit Prednison (zuletzt 20 mg/die) und Azathioprin behandelt wurde. Unter dieser Therapie entwickelte sie mehrere schmerzhafte, tief gelegene rötliche Knoten am Unterschenkel, die zunächst an ein Erythema nodosum denken ließen. Eine Biopsie ergab eine lobuläre Pannikulitis mit massenhaft Sporen von Cryptococcus neoformans. Die Autoren wiesen darauf hin, dass eine **Kryptokokken-Zellulitis** bei immunsupprimierten Patienten nicht selten sei und dass bei ungewöhnlichem Verlauf einer als Erysipel oder Erythema nodosum eingestuften Hautveränderung eine frühzeitige Biopsie wichtig sei, und Komplikationen zu vermeiden (Lafleur L et al.; Cutis 2004; 64: 165–170).

Impressum

Herausgeber:
Zentrum für Dermatopathologie Freiburg

Anschrift:
Engelbergerstraße 19, 79106 Freiburg,
Tel: 0761-316 25, Fax: 0761-397 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: 5.400

pink & blue erscheint 2 bis 3 mal jährlich.
Erscheinungsdatum dieser Ausgabe:
10. 2. 2005

Wenn Sie Fragen oder Anregungen haben:

Zentrum für Dermatopathologie Freiburg,
Postfach 1268,
79012 Freiburg,
Tel: 0761-316 25
Fax: 0761-397 72
e-mail: info@zdpf.de

Dermatologie – einmal anders

Junktions-, Compound- und dermale Naevi – über Ursprung und Entwicklung

Klassifikationen in der Medizin dienen zwei unterschiedlichen Zwecken. Zum einen sollen sie der Biologie von Erkrankungen Rechnung tragen, indem sie verwandte Phänomene zusammenfassen und von anderen, unabhängigen Phänomenen abgrenzen. Ob die resultierende Einteilung praktische Bedeutung hat, ist dabei unerheblich. Zum Beispiel sind sowohl melanozytäre Naevi als auch seborrhoische Keratosen gutartige Neoplasien, und ihre Unterscheidung ist für den Patienten irrelevant, aber sie werden von verschiedenen Zellen gebildet und deshalb voneinander abgegrenzt. Der zweite Zweck einer Klassifikation besteht in der Erleichterung diagnostischer oder therapeutischer Entscheidungen. Zu diesem Zweck kann es sinnvoll sein, ein- und dieselbe Neoplasie in unterschiedliche Typen oder Stadien zu unterteilen, wie dies zum Beispiel in der TNM-Klassifikation maligner Tumoren geschieht.

Man sollte sich dabei stets vor Augen halten, dass alle Klassifikationen, vor allem die der letztgenannten Art, künstliche Systeme sind, die die Gegebenheiten der Natur nur unzureichend widerspiegeln. Deshalb sind sie oft schon nach wenigen Jahren veraltet, und obwohl sie nicht selten noch lange Verwendung finden, ist häufig nicht mehr klar, aus welchem Grunde sie ursprünglich eingeführt wurden. Zu diesen weit verbreiteten, aber längst überholten Klassifikationen zählt auch die Einteilung melanozytärer Naevi in Junktions-, Compound- und dermale Naevi. Diese Einteilung wird fast reflexartig von allen Pathologen der Welt vorgenommen; kaum je wird ein melanozytärer Naevus diagnostiziert, ohne dass der »Typ« des Naevus – junktional, Compound oder dermal – mit angegeben wird.

Wozu das Ganze? Mit grundsätzlichen biologischen Unterschieden hat diese Klassifikation nichts zu tun. Ein melanozytärer Naevus ist ein gutartiger Tumor, der von Melanozyten gebildet wird. Ob die Melanozyten auf die Junktionszone oder die Dermis begrenzt oder in beiden Kompartimenten nachweisbar sind, ist für die Stellung der Läsion im System der Natur völlig unerheblich. Ebenso irrelevant ist die Einteilung der Naevi für die Behandlung von Patienten. Kein Dermatologe oder Chirurg macht eine therapeutische Entscheidung davon abhängig, ob ein Naevus als Junktions-, Compound- oder dermaler Naevus bezeichnet wird. Dies ist zumindest heute der Fall. In der Vergangenheit war das völlig anders, und darin liegt der Grund für die Klassifikation melanozytärer Naevi nach den von ihnen betroffenen anatomischen Strukturen.

Bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts hinein hielten die meisten Dermatologen und Pathologen an der alten Lehre von Virchow, Kaposi und Unna fest, dass Melanome grundsätzlich durch maligne Entartung eines Naevuszell-Naevus entstünden. Zwar gab es Ausnahmen, wie Guido Miescher, der 1927 erklärte, 75 % der von ihm untersuchten Melanome seien nicht mit einem Naevus assoziiert. Ähnliche Zahlen wurden in den 30er Jahren von amerikanischen Autoren genannt. In den meisten Lehrbüchern und Monographien hatte das Dogma von der Entstehung nahezu aller Melanome durch Entartung eines Naevus jedoch nach wie vor Bestand. Der Grund für diese Fehleinschätzung lag in der überlieferten Vorstellung des Melanoms als eines großen, exophytischen Tumors. Mit diesem Konzept war der oberflächliche Anteil von Melanomen nicht vereinbar und wurde deshalb als vorbestehender Naevus fehlinterpertiert.

Für alle, die daran glaubten, Melanome entstünden grundsätzlich durch maligne Entartung melanozytärer Naevi, war die Identifikation besonderer Typen von Naevi mit einem erhöhten Entartungsrisiko sehr wichtig. Diese Einsicht führte zu den ersten Versuchen, melanozytäre Naevi zu klassifizieren. Im frühen 20. Jahrhundert war dies mit großen Problemen verbunden, da die Natur von »Naevuszellen« völlig unklar war. Die meisten Autoren vertraten Unnas Standpunkt, Naevuszellen seien modifizierte Epithelzellen, die ihr typisches zytoplasmatisches Fasernetz verlören und dann in die Dermis »abtropften«. Anderen Autoren zufolge stammten Naevuszellen von Fibroblasten, Endothelzellen oder Nervenzellen ab. Der kanadische Pathologe Pierre Masson postulierte einen doppelten Ursprung von Naevuszellen: während die größeren, pigmentreichen Zellen in der oberen Dermis vom Epithel abstammten, seien die kleineren, wenig pigmentierten Zellen in der unteren Dermis modifizierte Schwann-Zellen. Masson war sich unklar darüber, ob Melanome aus den epithelialen Naevuszellen in der oberen Dermis oder den tiefer gelegenen »neuroiden Zellen« hervorgingen.

Nach Unnas Auffassung entstanden Melanome in der Dermis. Er erklärte, dass *»Naevuszellen wirklich echte Epithelien sind, die sich in der Embryonalzeit oder den ersten Lebensjahren vom Deckepithel abgeschnürt haben.«* Nachdem diese Zellen *»als überschüssige Keime in das Bindegewebe deponirt«* worden seien, könnten sie *»daselbst ihre Selbständigkeit für spätere Zeit wahren«* und durch Traumata oder andere äußere Einflüsse *»zu einem neuen Leben erwachen und zu den bösartigsten aller Geschwülste auswachsen.«* Wenn dies geschehe, entstünden *»sofort krebsige Herde im Bindegewebe der Cutis.«*

Spätere Untersuchungen machten deutlich, dass Melanome vom Oberflächenepithel ausgingen. Im Jahre 1899 beschrieb der Prager Dermatologe Ludwig Waelsch erstmals Nester von Melanomzellen in höheren Epidermislagen und wies auf *»directe Uebergänge vom Deckepithel in die Tumormasse«* hin. So wurde die Entstehung

einer überholten Klassifikation

von Melanomen mehr und mehr mit dem Prozess der »Abtropfung« in Zusammenhang gebracht. Dieser Prozess, der nach damaliger Auffassung mit einer Proliferation von Epithelzellen in der Basalzellschicht begann und über eine Alteration dieser Zellen mit Verlust der Epithelfasern zu ihrer Abtrennung vom Oberflächenepithel durch einwachsende Bindegewebsstränge führte, erfüllte nach Meinung einiger Autoren bereits die Kriterien bösartigen Wachstums. Zum Beispiel behauptete die Berlinerin Marie Kaufmann-Wolf im Jahre 1923, dass *»die bei der histologischen Untersuchung eines Teiles der Naevi anzutreffenden, mit einer vollkommenen Desorganisation des Epithels einhergehenden und zur Ablösung einzelner metaplasierter Zellen oder Zellgruppen führenden Veränderungen… im Sinne von alterativen, eventuell präcarcinomatösen Prozessen«* zu deuten seien. Sie bezeichnete melanozytäre Naevi als *»kongenital angelegte Bildungsanomalien, bei denen eventuell sehr frühzeitig ganz schleichend einsetzende und äußerst langsam fortschreitende sekundäre Alterationen eine möglicherweise oder sicher später einsetzende krebsige Entartung vorbereiten oder einleiten.«* Es bleibe zu untersuchen, ob dieser Prozess zum Stillstand kommen könne oder *»ob es sich eventuell um einen progressiven Prozeß handelt, bei dem, falls das Individuum alt genug wird, die Carcinombildung mit Notwendigkeit den Abschluß bildet.«*

Andere Autoren sprachen sich gegen diese These aus, indem sie auf die großen Unterschiede in der Häufigkeit von Melanomen und Pigmentnaevi hinwiesen. Guido Miescher schrieb 1927: *»Schon die klinische Erfahrung spricht nicht dafür, dass die Entwicklung des Naevus zum Melanom eine häufige und darum eine gesetzmäßige Erscheinung ist, während der Ausgang der senilen Präcancerose in Carcinom nach kürzerer oder längerer Dauer fast die Regel darstellt.«* Karl Kreibich aus Prag erklärte 1921, es seien *»zwei Formen des Epithelabtropfens zu unterscheiden, eine benigne beim Naevus und eine maligne beim Melanocarcinom.«* Er räumte ein, *»daß das Abtropfen des Epithels zum Naevus nicht bloß in der frühesten Jugend erfolgt, sondern auch beim Erwachsenen zu konstatieren ist, und die Bilder, die dadurch entstehen, … bei schwächster Vergrößerung obigem Carcinom sehr ähnlich«* sind. Feinere Untersuchungen ergäben aber *»Differenzen zwischen abgespaltenen Epithelzellen beim Naevus und Carcinom.«* Darüber hinaus sei das biologische Verhalten völlig anders. Kreibich hob hervor: *»Pigmentierte Naevi, die noch fortgesetzt im Abtropfen sind, gibt es bei Erwachsenen offenbar viel mehr, als man annimmt, ohne daß daraus ein melanotisches Carcinom entsteht, und es lohnt sich, der Frage nachzugehen, welche Naevi es sind, die zu Carcinom werden.«*

Wie man sieht, gingen im frühen 20. Jahrhundert die Meinungen zur Natur und Prognose melanozytärer Naevi weit auseinander, und unbegründete Ängste erschwerten die Behandlung von Patienten. Zum Beispiel berichtete der Amerikaner Fred Wise, dass er bei einem Studienaufenthalt an der Züricher Hautklinik einmal einen behaarten Naevus verätzen wollte. Der Klinikchef, Bruno Bloch, sei ihm mit der Begründung in den Arm gefallen, er könne dadurch einen malignen Tumor provozieren. Auf Wises Frage, wie oft Bloch maligne Tumoren nach Behandlung behaarter Pigmentnaevi beobachtet habe, habe dieser geantwortet, er habe mehrere Beispiele gesehen.

Ende der 30er Jahre wurde die gleiche Frage, die Fred Wise an Bruno Bloch gerichtet hatte, von Eugene F. Traub und Harry Keil aus New York in einem Fragebogen 120 Mitgliedern der American Dermatological Association vorgelegt. 93 Dermatologen antworteten, und 85 von ihnen erklärten, sie hätten *»nie maligne Veränderungen in einem kleinen gewöhnlichen Pigmentmal beobachtet.«* Traub and Keil folgerten, dass *»die auf dem Fragebogen beruhende Statistik die fälschliche, weit verbreitete Idee, dass gewöhnliche Pigmentmale nicht selten eine kanzeröse Degeneration zeigen, vollständig widerlegt.«*

Was aber war ein »gewöhnliches Pigmentmal«, ein »common mole«? Traub and Keil untersuchten entsprechende Läsionen histopathologisch und kamen zu dem Schluss, das »common mole« sei *»eines von mehreren Beispielen eines intradermalen Naevus,«* nämlich ein *»zellulärer Naevus, der histopathologisch durch die intrakutane Anordnung von Naevuszellen in besonderen Konfigurationen (Nester, Zellbänder und Zellreihen) gekennzeichnet ist.«* Die beiden Autoren stell-

◄ *Klinisches Bild aus dem Artikel «The Common Mole« von Traub und Keil aus dem Jahre 1940. Die Größe und unregelmäßige Begrenzung dieses Pigmentzelltumors sind typisch für ein malignes Melanom. Traub und Keil bezeichneten die Läsion als »Junction type nevus.«*

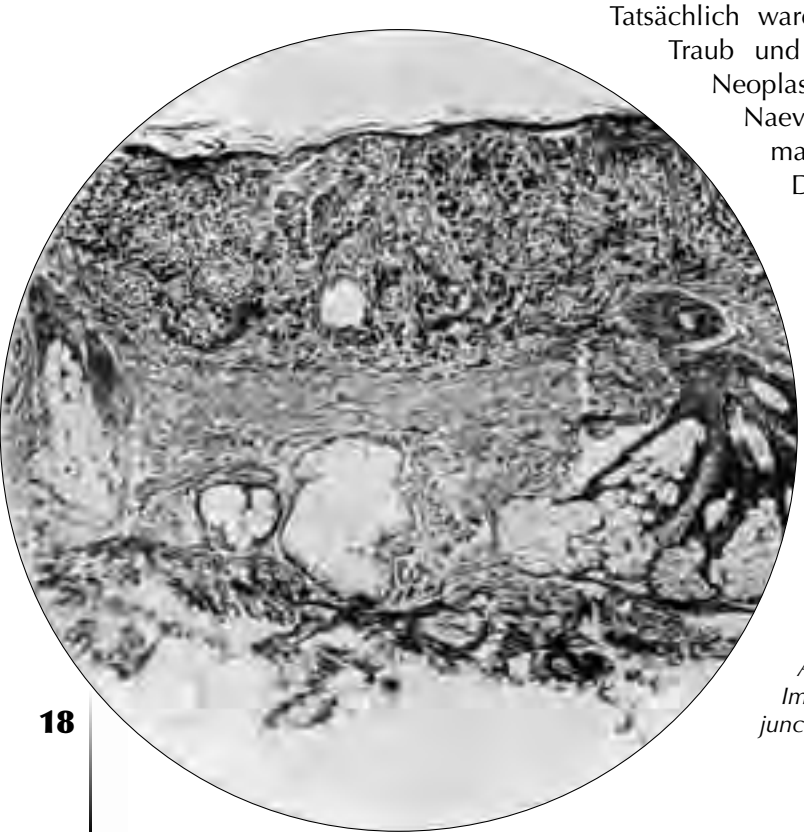
ten eine komplizierte Naevus-Klassifikation auf. Diese umfasste unter anderem epidermale Naevi (eine *»Proliferation normaler Epithelzellen, … die nicht als Naevuszellen bezeichnet werden«*), mehrere Typen dermaler Naevi (z.B. das »common mole« und den Naevus pigmentosus et pilosus), den »Junktions- oder Borderline-Naevus« und den »Kombinations-Naevus« (»combination type nevus«), der *»eine Kombination einer oder mehrerer der genannten Typen zeigt.«*

Nach Traub und Keil war das »common mole« mit 80% aller untersuchten Läsionen der häufigste Naevustyp und vollkommen harmlos. Wenn einmal ein Melanom in einem »common mole« entstünde, sei dies Folge einer *»Kombination mit einem frühen Naevus vom Junktionstyp.«*

Allerdings seien *»authentische Fälle der genannten Kombination selten.«* Der wichtigste Naevustyp war vom klinischen Standpunkt aus der »junction type nevus,« ein Begriff, der zuvor von David L. Satenstein eingeführt worden war. Traub and Keil schilderten den Junktions-Naevus wie folgt: *»Die große Mehrzahl dieser Gewächse ist weich und haarlos, zeigt ein großes Spektrum an Farben, darunter braun, blau und schwarz, und ist gewöhnlich an den Extremitäten, vor allem den unteren, lokalisiert… Die Zellen haben sich nicht von der Epidermis gelöst, wie bei intradermalen Naevi, bei denen die Naevuszellen getrennt von der Epidermis in Nestern oder Zellreihen zu sehen sind. Die Zellen dieses Typs sind vom embryonalen (anaplastischen) Typ, und die Läsion stellt einen Vorläufer des malignen Tumors dar.«*

Tatsächlich waren einige der von Traub und Keil untersuchten Neoplasien junktionale Naevi, aber andere frühe maligne Melanome. Dies geht aus der Beschreibung der Läsionen hervor, zum Beispiel aus dem *»großen Spektrum an Farben,«* vor allem aber aus klinischen und histopathologischen Abbildungen, die eindeutige Zeichen eines Melanoms zeigten, aber als «junction type nevus« bezeichnet wurden. Weil Traub und Keil die frühen Stadien eines Melanoms nicht als solche erkannten, kamen sie zu einem ähnlichen Schluss wie Marie Kaufmann-Wolf einige Jahre zuvor, nämlich dass melanozytäre Naevi mit einer junktionalen Komponente grundsätzlich präkanzerös seien. *»Solche Läsionen,«* schrieben sie, *»können viele Jahrzehnte lang oder sogar lebenslang ruhen, vor allem wenn sie keinen Traumata oder anderen Einflüssen ausgesetzt werden. Es sind jedoch diese Läsionen, bei denen leichtfertige Eingriffe, eine unvollständige Entfernung oder chronische Irritation wahrscheinlich mit einer großen Gefahr von aktiver Ausbreitung und Metastasen verbunden sind… Wir glauben, dass die unvollständige Behandlung dieser Läsionen durch Elektrolyse, Dissekation, Koagulation oder chirurgische Entfernung eine gefährliche Maßnahme darstellt, die ernste Konsequenzen haben kann. Wenn unsere Annahmen korrekt sind, eröffnet die vollständige prophylaktische Entfernung eine Heilungschance, sofern noch keine Metastasen vorhanden sind.«*

Der Artikel von Traub und Keil fand vor allem in den USA große Akzeptanz. Zum Beispiel bezeichneten Sachs, MacKee und Mitarbeiter den Junktionsnaevus 1947 als *»eine Präkanzerose, die nicht unbehandelt bleiben sollte.«* Ein Jahr später schrieb Arthur C. Allen vom Army Institute of Pathology in Washington, D.C. in einer Übersicht über Präkanzerosen folgendes: *»Die Kategorie präkanzeröser Läsionen umfasst die Leukoplakie, die Kraurosis vulvae, die senile Keratose (auch solare, Röntgen- und Arsenkeratose), den Morbus Bowen, die Erythroplasie Queyrat und den dermoepidermalen (junktionalen) Naevus. Die Bezeichnung ‚präkanzerös' ist nicht ganz kor-*



◄ *Histopathologisches Bild aus dem Artikel »The Common Mole« von Traub und Keil aus dem Jahre 1940. Die dicht gelegenen, konfluierenden Nester von unterschiedlicher Größe und Form, die unregelmäßige Pigmentverteilung und die Ausdehnung der Melanozytenproliferation auf tief gelegene Anteile des Adnexepithels sind diagnostisch für ein Melanom. Im Originalartikel wurde die Abbildung als »Low power section of junction type nevus« bezeichnet.*

rekt, weil in einem hohen Prozentsatz von Fällen dieser Gruppe keine kanzeröse Transformation einsetzt, wenn die Läsionen unbehandelt bleiben. Außerdem lässt die histologische Untersuchung keine Aussage darüber zu, welche Läsion dazu bestimmt ist, zu einem invasiven Karzinom zu werden. Die Vorstufe des malignen Melanoms, nämlich der dermoepidermale oder junktionale Naevus, scheint aber entschieden die gefährlichste der präkanzerösen Läsionen zu sein. Sie kann über Jahre in einem klinisch ruhigen Stadium verharren, ehe sie, vielleicht infolge der Irritation durch einen Gürtel oder Schuh oder eines unbedachten therapeutischen Eingriffs, plötzlich in ein wild invasives Melanom übergeht… Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Exzision mit sorgfältiger histologischer Schnittrandkontrolle.«

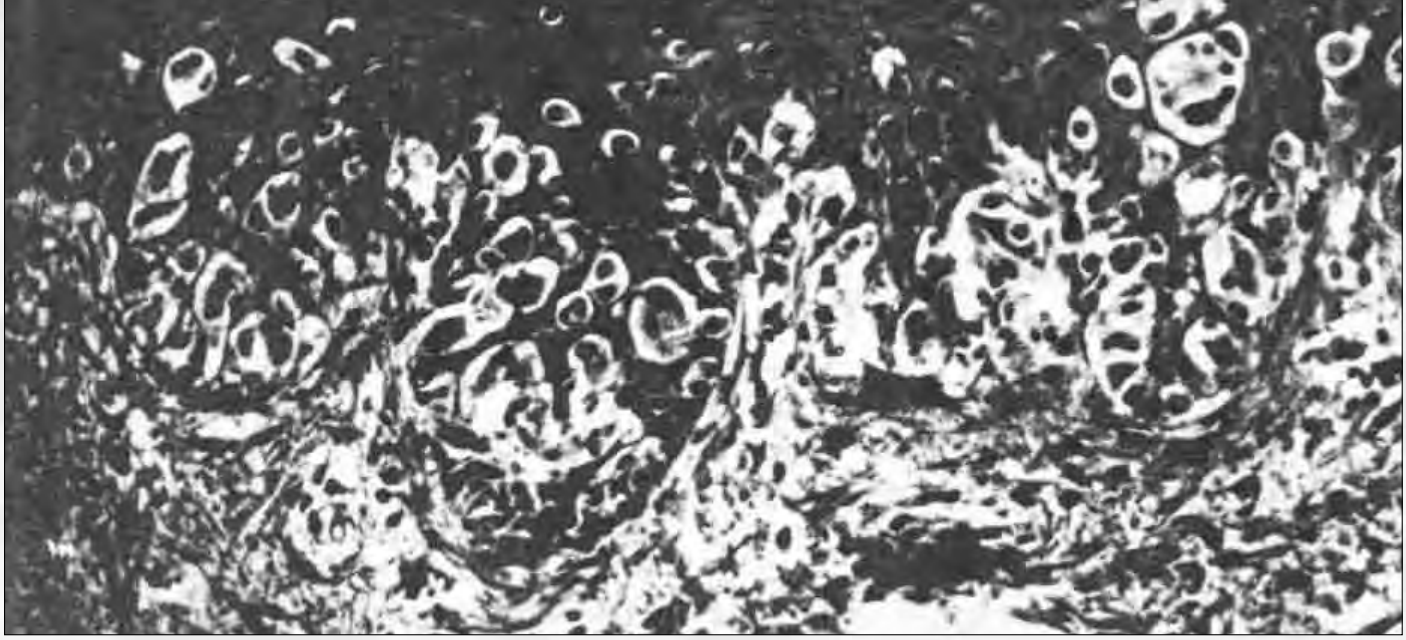
Allen kam in 1949 in einem langen Artikel über die »Histogenese und klinische Signifikanz kutaner Naevi und Melanome« auf das Thema zurück. Wie andere Autoren vor ihm betonte er die dermoepidermale Junktion als Ausgangpunkt maligner Melanome und schrieb: *»Der junktionale (marginale oder dermoepidermale) Naevus ist der wichtigste Schlüssel zum gesamten Melanomproblem.«* Seine Beschreibung der histopathologischen Befunde von Läsionen, die er für junktionale Naevi hielt, war wesentlich ausführlicher als die von Traub und Keil und schloss viele Befunde ein, die heute als Kriterien für die Diagnose des Melanoma in situ dienen. Dazu zählen zum Beispiel neoplastische Zellen *»einzeln oder in kleinen Gruppen in den oberen Epidermislagen, einschließlich Stratum granulosum und Stratum corneum,«* ihre Ausdehnung auf tiefe Anteile des Adnexepithels sowie *»lange Bereiche normaler Epidermis zwischen Anteilen betroffener Epidermis.«*

Allen beschrieb diese Veränderungen in Junktionsnaevi, die er als »fortgeschritten« oder »aktiv« bezeichnete. Er wies darauf hin, dass sich Junktionsnaevi auch in einem »ruhenden« Stadium befinden könnten, ging aber nicht auf Kriterien zur Unterscheidung »aktiver« und »ruhender« Junktionsnaevi ein. Teilweise verwendete er beide Begriffe sogar synonym. Zum Beispiel schrieb er: *»Ein weiteres Merkmal ruhender Junktionsnaevi, das auch bei anderen möglicherweise kanzerösen epithelialen Läsionen angetroffen werden kann,… ist das Entzündungsinfiltrat… Diese Entzündungsreaktion wird nicht in erster Linie durch Trauma oder Exkoriation verursacht, sondern ist ein eigenständiges Kennzeichen des aktiven Junktionsnaevus, ebenso wie anderer präkanzeröser oder kanzeröser Läsionen.«*

Allen ging nicht auf Unterschiede zwischen »ruhenden« und »aktiven« Junktionsnaevi ein, weil er diese Läsionen für prinzipiell identisch hielt. Für ihn begann ein Melanom erst mit *»den ersten wenigen Nestern invasiver Epithelzellen«* in der oberen Dermis. Allen räumte ein, dass *»die Entscheidung, ob ein Nest wirklich noch intraepidermal gelegen ist, obwohl durch Verlust der Kohäsion epidermaler Zellen mit Auflösung der Reteleisten die Illusion dermaler Invasion hervorgerufen wird, ein außerordentlich gutes Urteil erfordert.«* Er gab auch zu, das Problem werde *»durch das gelegentliche Auftreten von Metastasen bei Läsionen, die sich noch im junktionalen und völlig intraepidermalen Stadium zu befinden scheinen, weiter erschwert,«* und wies darauf hin, dass in solchen Fällen *»Stufenschnitte das Herabwachsen pigmentierter, losgelöster, geschwollener Epidermiszellen zeigen, wenn auch nur in einem oder zwei Foci.«* Nichtsdestotrotz bestand er darauf, dass eine Invasion der Dermis die Voraussetzung für die Diagnose eines Melanoms sei und dass junktionale Läsionen ohne Zeichen der Invasion weder als völlig gutartig noch bösartig, sondern als präkanzerös zu gelten hätten.

Allen beobachtete auch *»das Auftreten von Melanomen in Assoziation mit manchen gewöhnlichen intradermalen Naevi bei Erwachsenen.«* Zur Erklärung dieses Phänomens wies er darauf hin, dass *»bei Erwachsenen etwa 12 Prozent der intradermalen Naevi mit junktionalen Naevi vergesellschaftet sind. Für solche Läsionen wird der Name ‚Compound-Naevus' vorgeschlagen… Wenn in seltenen Fällen ein gewöhnlicher Naevus mit einem Melanocarcinom assoziiert ist, dann ist davon auszugehen, dass das letztere aus der darüber gelegenen epidermalen oder junktionalen Komponente des Compound-Naevus und nicht aus dem intradermalen Naevus hervorgegangen ist.«* Genau dasselbe hatten Traub und Keil neun Jahre zuvor für Melanome auf dem Boden von »Kombinations-Naevi« geschrieben. Beide Begriffe, »Kombinations-Naevus (»combination type nevus«) und »Compound-Naevus,« waren schlecht gewählt, da sie das Zusammentreffen unterschiedlicher Phänomene implizieren. Dabei erkannte Allen, dass *»der Übergang epidermaler und dermaler Aggregate von Naevuszellen so fließend ist, dass der Eindruck entsteht, als tropften die epidermalen Verbände in die Dermis ab und führten so unmittelbar zur Bildung des intradermalen Naevus.«* Mit anderen Worten war sich Allen darüber im Klaren, dass junktionale Naevi und Compound-Naevi nicht unterschiedliche Phänomene, sondern Stadien des gleichen Prozesses sind.

Aus diesem Grunde sollte alles, was über Junktions-Naevi gesagt worden war, auch für Compound-Naevi gelten; auch sie wurden als Präkanzerosen eingestuft. Allen erläuterte, dass *»die junktionale Komponente des Compound-Naevus ruhen kann und nur zu intradermalen Naevuszellen führt; sie kann aber auch im präkanzerösen Sinne aktiv sein und Melanomzellen bilden. Mit dem Übergang des ruhenden in das aktive Stadium nehmen die Unterschiede zwischen junktionalen Verbänden und gewöhnlichen intradermalen Naevuszellen zu.«* Nach Allen waren Compound-Naevi bei Erwachsenen recht selten, während sie bei Kindern 98 Prozent aller Naevi ausmachten. Allen erklärte dies mit einer *»Regression der junktionalen Komponente in den meisten dieser kombinierten Läsionen nach der Pubertät. Bei Naevi der Kindheit entsteht der Eindruck, dass die intradermalen Verbände durch Abtropfung von Zellverbänden aus den unteren Epidermislagen in die Dermis gebildet werden. Scheinbar erfolgt dieser Vorgang in der Regel vor der Pubertät und wird in der großen Mehrzahl der Fälle während dieser Lebensperiode abgeschlossen. Leider halten bei etwa zwölf Prozent der intradermalen Naevi die junktionalen Veränderungen über die Pubertät hinaus an oder entstehen vielleicht neu, und dies bereitet den Boden für die Entstehung des Melanoms.«*



▲ *Histopathologisches Bild aus dem Melanom-Artikel von Allen und Spitz aus dem Jahre 1953. Das Vorkommen zahlreicher einzeln und in Nestern gelegener Melanozyten in höheren Epidermislagen ist typisch für ein Melanoma in situ. Im Artikel von Allen und Spitz lautete die Legende: »Activated junctional nevus in a stage immediately preceding the development of infiltrating melanocarcinoma.«*

1953 beschrieben Allen und seine Ehefrau Sophie Spitz weitere Kriterien zur Unterscheidung des «aktiven« vom »ruhenden« Junktionsnaevus, darunter *»die allgemeinen Befunde einer nukleären Anaplasie wie Hyperchromatismus, vergrößerte Kerne und Nucleoli, eine unregelmäßige nukleäre Vakuolisierung und Mitosefiguren.«* Nichtsdestotrotz hielten sie an ihrem Credo fest: *»Die Entscheidung, ob eine Läsion als aktiver Junktionsnaevus oder Melanocarcinom zu diagnostizieren ist, hängt von diesem einen Kriterium ab: dem Vorhandensein oder Fehlen dermaler Invasion.«* Weil Allen nicht erkannte, das sein »aktiver Junktionsnaevus« nichts anderes war als ein auf das Epithel begrenztes Melanom, ein Melanoma in situ, glaubte er fälschlich, alle Melanome entstünden auf dem Boden eines Naevus. Wichtiger war aber noch, dass ihm aufgrund seiner Fehleinschätzung bei rein intraepidermalen melanozytären Tumoren keine klare Abgrenzung zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen gelang. Obwohl er erkannte, dass es *»nur bei einem kleinen Prozentsatz der junktionalen Naevi zur kanzerösen Transformation kommt,«* erklärte er, es sei *»in Bezug auf den junktionalen Naevus, den wir als ruhend beschrieben haben,… nicht ratsam, zu glauben, dass sie alle für den Patienten letztlich so unbedeutend sind wie gewöhnliche intradermale Pigmentmale. Tatsache ist, dass im Unterschied zu intradermalen Naevi einige ruhende junktionale Naevi – glücklicherweise nur ein kleiner Anteil – aktiv werden und in ein Melanocarcinom übergehen.«*

Die therapeutischen Konsequenzen dieses Konzepts waren offensichtlich: um der Entwicklung von Melanomen zuvorzukommen, mussten Naevi mit einem junktionalen Anteil entfernt werden. Die Schwierigkeit bestand darin, klinisch zu beurteilen, ob eine junktionale Komponente vorlag oder nicht. Allen räumte dies ein, verwies aber darauf, dass *»einfache intradermale Naevi nicht oder nur äußerst selten an den Fußsohlen, Handinnenflächen und Genitalien auftreten. Bei einem Pigmentmal in diesen drei Regionen ist deshalb davon auszugehen, dass ein Junktionsnaevus, ein Compound-Naevus oder bereits ein Melanocarcinom vorliegt.«* Aus diesem Grunde sollten *»Pigmentmale in diesen drei Gebieten prophylaktisch exzidiert werden, am besten vor der Pubertät.«* Wie viele Patienten weltweit wegen dieser Empfehlung unnötige chirurgische Eingriffe über sich ergehen lassen mussten, ist kaum abzuschätzen.

Zusammenfassend beruhte die Klassifikation melanozytärer Naevi in Junktions-, Compound- und dermale Naevi auf falschen Konzepten. Einige dieser Fehleinschätzungen ergaben sich direkt aus der medizinischen Praxis des frühen und mittleren 20. Jahrhunderts, während andere leicht hätten vermieden werden können. Zu den ersteren zählt die Annahme, die meisten melanozytären Naevi seien rein dermal. Da man sich damals unter Melanomen noch allgemein knotige Läsionen vorstellte, waren die meisten Naevi, die zur differenzialdiagnostischen Abklärung exzidiert wurden, ebenfalls knotig. Außerdem wurden damals wie heute knotige Naevi aus kosmetischen Gründen entfernt. Im histopathologischen Untersuchungsmaterial fanden sich daher überwiegend knotige Naevi, die häufig keine junktionale Komponente mehr aufwiesen. Als Junktions- und Compound-Naevi dann als Präkanzerosen bezeichnet wurden, rief ihre scheinbare Seltenheit großes Interesse hervor, da eine prophylaktische Entfernung praktikabel erschien. Heute werden Melanome sehr viel früher diagnostiziert, und die wichtigste klinische Differenzialdiagnose ist der flache oder leicht erhabene melanozytäre Naevus, der fast immer eine junktionale Komponente aufweist. Mit der

Differenzialdiagnose änderten sich auch die Biopsiegewohnheiten. Im aktuellen histopathologischen Untersuchungsgut befinden sich die meisten Naevi im Junktions- oder Compound-Stadium.

Zu den Fehleinschätzungen, die bei besserer Berücksichtigung der Literatur hätten vermieden werden können, zählt der Glaube, Melanome entstünden grundsätzlich durch maligne Transformation eines Naevus. Im Jahre 1948 erklärte Allen kategorisch: *»Das Problem der Histogenese kutaner maligner Melanome kann praktisch auf zwei Möglichkeiten reduziert werden: die Entstehung aus (1) dem junktionalen Naevus und/oder (2) dem intradermalen Naevus (common mole).«* Allen verschwendete keinen Gedanken daran, dass ein Melanom auch »de novo« in zuvor unveränderter Haut entstehen kann, obwohl dies in der Literatur bereits gut dokumentiert war. Außerdem waren viele histopathologische Befunde, die Allen bei »aktiven Junktionsnaevi« hervorhob, längst von anderen Autoren beschrieben worden, die sie korrekt als intraepidermale Veränderungen eines Melanoms bezeichneten. Zum Beispiel erklärte Guido Miescher 1927, die früheste Entwicklungsphase eines Melanoms könne am besten durch Untersuchung der Randzonen studiert werden, wo *»Zellnester … eine Zeitlang als kugelige Gebilde vollständig von der Epidermis eingeschlossen«* seien. Zwar zitierte Allen Mieschers Artikel, aber nur in Bezug auf die Frage, ob Naevuszellen von *»echten Epidermiszellen«* abstammen. Er diskutierte keinen Aspekt, der nicht mit seinen eigenen Überzeugungen in Einklang stand.

Heute ist allgemein akzeptiert, dass die meisten Melanome nicht mit einem Naevus assoziiert sind, und kein Pathologe der Welt würde die Gutartigkeit melanozytärer Naevi bestreiten, gleichgültig ob es sich um Junktions-, Compound oder dermale Naevi handelt. Einige Autoren glauben, dass manche Typen von Naevi, wie zum Beispiel Clark-Naevi oder kongenitale Naevi, mit einem höheren Risiko der Melanomentstehung assoziiert sind, aber ob sich diese Naevi im junktionalen, Compound- oder dermalen Stadium befinden, spielt dafür keine Rolle. Dennoch werden nach wie vor, Tag für Tag, von vielen Tausend Pathologen auf der ganzen Welt die Diagnosen »Junktions-,« »Compound-« und »dermaler Naevus« gestellt, und viele Zehntausend Dermatologen, Chirurgen und Allgemeinmediziner sind mit dieser Nomenklatur so vertraut, dass sie die Diagnose eines melanozytären Naevus für unvollständig halten, wenn im histopathologischen Befund nicht spezifiziert wird, ob es sich um einen »Junktions-,« »Compound-« oder »dermalen Naevus« handelt.

All dies geschieht, obwohl der Nachweis eines einzigen Zellnestes in der Dermis einen junktionalen Naevus in einen Compound-Naevus verwandelt und obwohl ein einziges Nest an der Junktion aus einem dermalen Naevus einen Compound-Naevus macht. Wann immer ein junktionaler oder dermaler Naevus diagnostiziert wird, können schon wenige Stufenschnitte die Diagnose ändern. Zudem können der Ausschluss eines junktionalen Nestes in einem scheinbar rein dermalen Naevus und der Ausschluss eines dermalen Nestes in einem scheinbar rein junktionalen Naevus sehr zeitaufwändig sein, zumindest für den, der sich um eine korrekte Befundung bemüht. Warum aber sollte man sich dieser aufwändigen Arbeit unterziehen? Keiner zweifelt heute mehr daran, dass die Unterscheidung von Junktions-, Compound- und dermalen Naevi vollkommen irrelevant ist. Warum sollte man an einer irrelevanten Klassifikation festhalten?

Es gibt einige Traditionen, die aufrecht erhalten werden, weil man sich an sie gewöhnt hat, sie mag und nicht auf sie verzichten will. Denken wir zum Beispiel an den Wachwechsel am Buckingham Palace in London, eine antiquierte und überflüssige Zeremonie, die für die Wachposten sehr anstrengend sein muss. Die armen Kerle müssen lange Zeit regungslos verharren und anschließend mit großer Präzision sinnlose Bewegungen vollführen, bekleidet mit grotesken Pelzmützen, die im Winter angenehm sein mögen, aber für den Sommer viel zu warm sind. Dennoch melden sich junge britische Soldaten freiwillig, um »Guards« am Buckingham Palace zu werden, und Millionen Besucher aus aller Welt genießen das farbenfrohe Schauspiel des Wachwechsels. Durch den Zusatz der Begriffe »junktional,« »Compound« oder »dermal« zur Diagnose eines melanozytären Naevus mögen Pathologen versuchen, ihre Naevusdiagnose etwas farbiger zu machen. Histopathologische Diagnosen sollten aber nüchtern sein, nicht farbenfroh. Wer alte Traditionen mag, sollte nach London reisen. Die Einteilung melanozytärer Naevi in Junktions-, Compound- und dermale Naevi ist eine überlebte Tradition, die in der Dermatopathologie im Grunde keinen Platz mehr hat.

Literatur:

Weyers W. Junctional, compound, and dermal melanocytic nevi – about the birth and growth of a useless classification. Dermatopathology: Practical and Conceptual 2005; 11:1 (unter www.derm101.com)

Klinische Befunde – histopathologisch erläutert

Von »halo« sprachen Griechen und Römer in Bezug auf den hellen Hof um Mond und Sonne. Physiker bezeichnen mit »Halo« einen durch Reflexion, Beugung und Brechung der Lichtstrahlen an kleinsten Teilchen hervorgerufenen hellen Ring um eine Lichtquelle. In der Dermatologie wird mit »Halo« ein depigmentierter Hof um einen melanozytären Naevus bezeichnet.

Der Halo-Naevus wurde 1916 von Richard L. Sutton unter dem Namen »Leukoderma acquisitum centrifugum« erstmals beschrieben. Sutton stufte die Veränderungen als Variante der Vitiligo ein und maß der »leicht elevierten, einem kleinen pigmentierten Naevus ähnlichen Makulopapel« im Zentrum der Läsionen keine Bedeutung bei. Erst sieben Jahre später wies John Stokes darauf hin, dass diese Form des Pigmentverlustes stets mit einem Naevus assoziiert sei. Inzwischen bereitet die klinische Diagnose eines Halo-Naevus keine Schwierigkeiten mehr. Typisch ist die kleine, runde, gleichmäßige begrenzte Depigmentierung, in deren Zentrum mehr oder weniger deutliche Reste eines Pigmentzelltumors zu erkennen sind. Wenn diese Naevusreste fehlen, lässt nicht selten das Vorhandensein weiterer runder Depigmentierungen auf die Diagnose schließen, vor allem wenn manche dieser Läsionen zentrale Pigmentreste aufweisen.

Obwohl in der Literatur auf eine Assoziation von Halo-Naevi und Vitiligo hingewiesen wurde, scheinen beide Phänomene unterschiedliche Pathomechanismen aufzuweisen. Für die Entstehung von Halo-Naevi wird eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion verantwortlich gemacht, die gegen die Zellen des Naevus gerichtet ist. Im Rahmen der Immunreaktion gehen die Melanozyten zugrunde und der Naevus bildet sich zurück, eine umschriebene Depigmentierung hinterlassend.

Nicht immer geht die Regression eines Naevus mit der Entwicklung eines depigmentierten Hofes einher. Halo-Naevi sind relativ selten, und oft ist der Halo gering ausgeprägt, so dass er nur bei genauer Betrachtung wahrgenommen werden kann. Wird dieser Halo biopsiert, so sieht man als Ausdruck der abgelaufenen Immunreaktion eine Fibrose des Stratum papillare mit prominenten Gefäßen und vereinzelten Melanophagen. Melanozyten sind nicht oder nur noch in geringer Zahl nachweisbar, und es finden sich in der Regel nur wenige Lymphozyten um die Gefäße. Häufig sieht man auch im Bereich des zentral gelegenen Naevusrestes kein Entzündungsinfiltrat mehr, so dass histopathologisch allein die diskrete Fibrose im Randbereich auf das klinische Erscheinungsbild des Halo-Naevus hinweist.

Im floriden entzündlichen Stadium weisen Halo-Naevi dagegen ein dichtes, bandförmiges Lymphozyteninfiltrat auf, das die Melanozytennester umgibt und durchsetzt. Die Kerne der Melanozyten sind oft leicht vergrößert, einzelne Melanozyten sind nekrotisch, und es finden sich zahlreiche Melanophagen. Nicht selten ist das Entzündungsinfiltrat so dicht, dass Melanozyten nicht mehr zu erkennen sind und sich die Diagnose nur mittels immunhistochemischer Darstellung kleiner Naevusreste stellen lässt. Zur Peripherie hin bricht das Entzündungsinfiltrat meist plötzlich ab, und die Veränderungen gehen recht abrupt in die pigmentarme Fibrosezone über.

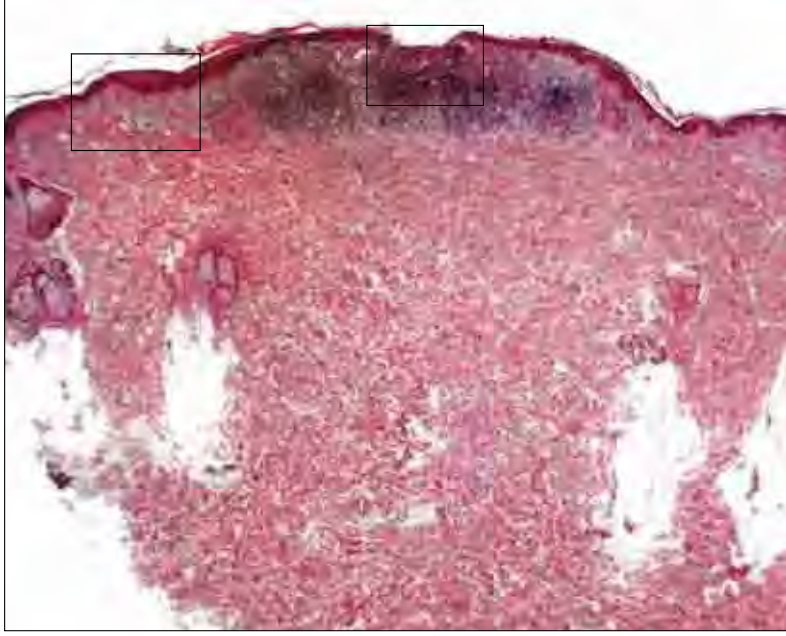
Wegen des dichten Lymphozyteninfiltrates, der Fibrose und leichter, entzündlich bedingter Zellatypien kann die Abgrenzung des Halo-Naevus vom malignen Melanom in Einzelfällen schwierig sein. In der histopathologischen Literatur, die sich mit diesem Problem beschäftigte, entwickelte der Begriff »Halo-Naevus« ein Eigenleben: als Halo-Naevus wurden alle melanozytären Naevi bezeichnet, die von einem dichten Lymphozyteninfiltrat überlagert wurden, gleichgültig ob ein Halo vorhanden war oder nicht.

Kliniker wurden daher mit für sie unverständlichen Diagnosen konfrontiert. Einerseits wurde bei klinisch eindeutigen Halo-Naevi vom Histopathologen kein Halo-Naevus diagnostiziert, wenn das dichte Entzündungsinfiltrat nicht mehr nachweisbar war. Andererseits wurde die Diagnose »Halo-Naevus« bei Läsionen gestellt, die klinisch keinen depigmentierten Hof aufwiesen. So wurde schließlich der Begriff des »Halo-Naevus ohne Halo« geprägt – eine paradoxe Wortschöpfung für etwas, das letztlich nichts anderes war als ein besonders eklatantes Beispiel mangelhafter klinisch-histopathologischer Korrelation.

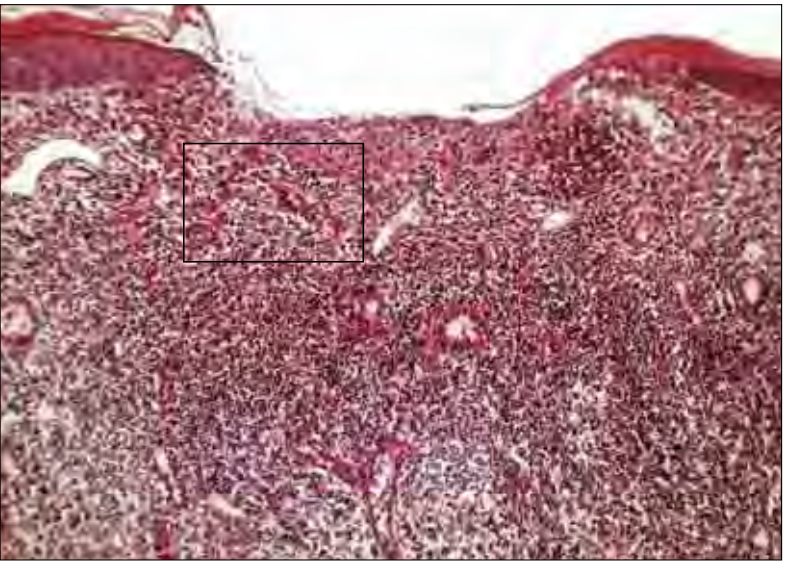
Einen Halo-Naevus ohne Halo gibt es nicht; ohne den depigmentierten Hof, der den Begriff »Halo« rechtfertigt, kann man nicht von einem Halo-Naevus sprechen. Ein dichtes, den Naevus überlagerndes Lymphozyteninfiltrat mag auf eine immunologische Reaktion hinweisen, die zur Rückbildung des Naevus und manchmal auch zum klinischen Phänomen des Halo-Naevus führen kann, reicht für die Diagnose eines Halo-Naevus aber nicht aus.

Für diese Diagnose bedarf es der klinisch-histopathologischen Korrelation oder einer größeren Biopsie, die die depigmentierte Randzone miterfasst. Findet man seitlich eines von Lymphozyten durchsetzten Naevus eine oberflächliche Fibrose mit prominenten Gefäßen und vereinzelten Melanophagen, so weist dies auf eine bereits erfolgte periphere Rückbildung des Naevus hin. In diesem Fall kann man auch histopathologisch die Diagnose eines Halo-Naevus stellen.

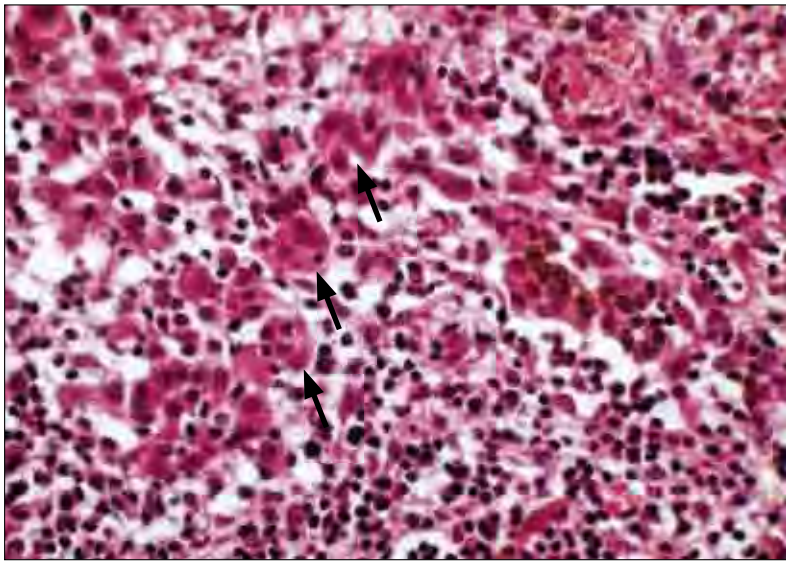
▲ *Halo-Naevus – namensgebend ist der depigmentierte Hof, der den Rest des melanozytären Naevus umgibt.*



▲ *In der Übersichtsvergrößerung sieht man im Zentrum ein dichtes lichenoides Entzündungsinfiltrat in der oberen Dermis. Melanozyten sind nicht zu erkennen. In den Randbereichen findet sich eine leichte oberflächliche Fibrose mit Vermehrung von Gefäßanschnitten.*

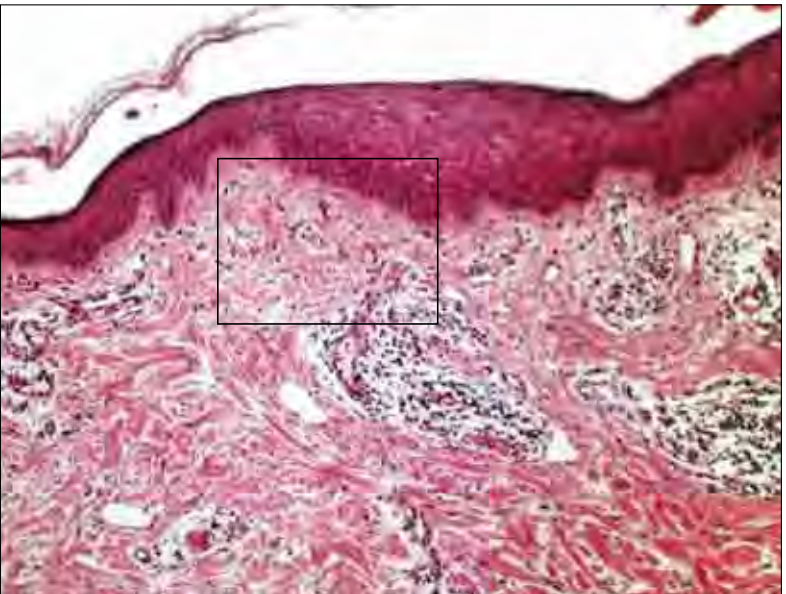


▲ *Bei höherer Vergrößerung sieht man Reste des melanozytären Naevus, die von Lymphozyten umgeben und durchsetzt werden. Die Entzündung geht oft mit leichtem Juckreiz einher. Die kleine zentrale Exkoriation ist wahrscheinlich kratzbedingt.*

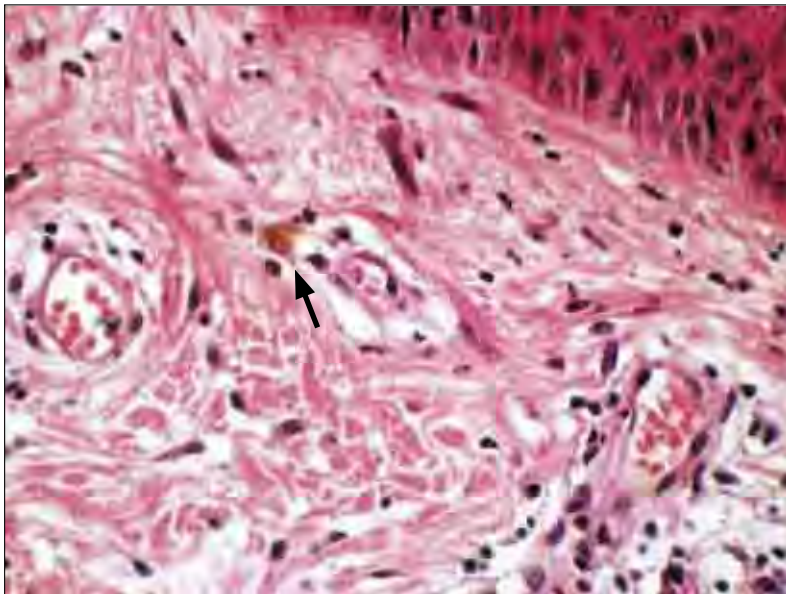


▲ *Die Melanozyten des Naevus (Pfeile) sind nur schwer vom umgebenden Lymphozyteninfiltrat abzugrenzen.*

▼ *Am Rande des Entzündungsinfiltrates sieht man eine Verbreiterung und Fibrose des Stratum papillare mit wandverdickten, perpendikulär verlaufenden Gefäßen.*

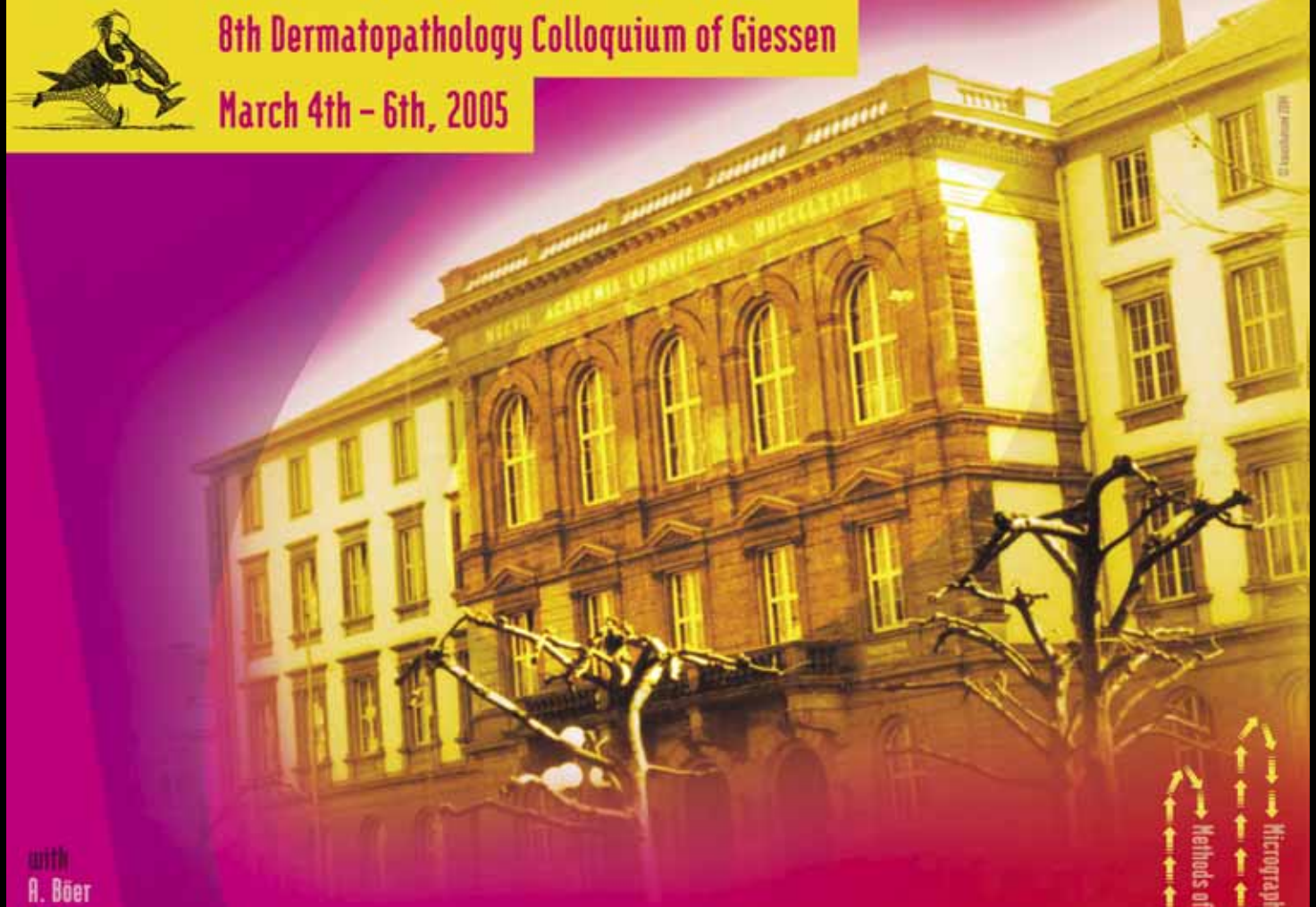


▼ *Innerhalb der Fibrosezone finden sich einige Melanophagen (Pfeile). Dies deutet darauf hin, dass der Naevus früher größer war und sich in der Peripherie zurückgebildet hat.*



8th Dermatopathology Colloquium of Giessen

March 4th – 6th, 2005



BACK TO THE FUTURE

with
A. Böer
C. Löser
D. Metze
B. Zelger
B. Cribier
M. Ziemer
H. Kutzner
W. Weyers
O. Sangüeza
R. Hoffmann
J. L. Sánchez
B. E. Paredes
T. McCalmont
V. Steinkraus
H. Wroblewski
A. B. Ackerman

W.-D. Schill

A. B. Ackerman, W. Weyers

H. Wroblewski, D. Friedrich
Universitäts-Hautklinik
Gaffkystraße 14, 35385 Giessen
++49.641.994 32 28
++49.641.994 32 49
nicolaiwroblewski@web.de

Aventis

Besuchen Sie uns auch im Internet:
Besuchen Sie uns auch im Internet: