pink & blue

Zeitschrift des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg

Nr. 20 II 2005

»Was lange währt, wird gut,«

»Was lange währt, wird gut,« heißt ein Sprichwort, das über störende Wartezeiten hinwegtrösten soll. *»Gut Ding will Weile haben.«*

»Was lange währt, ist gut,« heißt ein Urteil in der Medizin, das sich nicht selten als Vorurteil erwiesen hat. Tatsächlich ist eine Läsion, die langsam wächst und lange Zeit Bestand hat, mit dem ursprünglichen Konzept eines bösartigen Geschehens schwer vereinbar. Als bösartige Geschwülste wurden nach einer Definition von Johannes Müller aus dem Jahre 1838 nur Tumoren betrachtet, *»welche die natürliche Structur aller Gewebe aufheben, welche gleich anfangs constitutionell sind, oder es im natürlichen Verlauf ihrer Entwicklung regelmässig werden, welche constitutionell geworden regelmässig nach der Exstirpation wiederkehren, und zum sicheren Ruin der Individuen führen.«* Obwohl Müllers Definition auch Frühstadien einschloss, in denen ein maligner Tumor noch nicht »constitutionell« (d. h. metastasiert, über den ganzen Körper verbreitet) war, wurde die Diagnose einer bösartigen Geschwulst doch lange Zeit von Zeichen der Metastasierung oder dem erkennbaren »Ruin der Individuen« abhängig gemacht. So erklärte zum Beispiel Moriz Kaposi 1872 in Bezug auf das maligne Melanom, dieses begönne *»mit der Entwicklung von schrotkorn-, erbsen-, bohnengrossen, rundlichen Knoten.«* Mit anderen Worten hielt Kaposi kutane Metastasen für das früheste Entwicklungsstadium und erklärte demzufolge hinsichtlich Prognose und Therapie: *»Die Exstirpation selbst der allerersten Knoten kann erfahrungsgemäss den weiteren Verlauf nicht aufhalten. Die Operation wird deshalb auch sehr selten vorgenommen, und das erste Symptom des Pigmentkrebses als ominöses Vorzeichen eines baldigen deletären Verlaufes betrachtet.«* Melanome in den oft Jahrzehnte andauernden, heilbaren Frühstadien wurden als gutartige Naevi interpretiert, denn »was lange währt, ist gut.«

Inhalt

Zu diesem Heft 1 **Was ist das?** 2 **Bunt gemischt** 3 **Bilderbuch der Biopsie** 5 **Der besondere Fall:** *Follikuläre Mycosis fungoides mit blandem Verlauf* 6 **Für Sie referiert** 9 **Memories: Hermann Pinkus – 100 Jahre** 10 **Das ist es!** 14 **Dermatologie einmal anders: Die Alopecia mucinosa – eine Variante der Mycosis fungoides** 15 **Klinische Befunde – histopathologisch erläutert** 18

Was ist das?

Wie mit Melanomen verhielt es sich mit vielen anderen malignen Neoplasien, die an der Haut schon in frühen Entwicklungsstadien erkennbar waren, aber ein so langsames Wachstum zeigten, dass sie als gutartige Läsionen eingeordnet wurden, vom Morbus Bowen über den Morbus Paget bis hin zu den Frühstadien maligner Lymphome, die vielfach zunächst als »Pseudolymphome« galten. Oft wurden jahrzehntelang vergebliche Versuche unternommen, Kriterien für eine Differenzierung zwischen als den gutartig geltenden Frühstadien und den angeblich grundsätzlich verschiedenen bösartigen Spätstadien zu erarbeiten, ehe durch sorgfältige Analyse der Literatur, genaue klinisch-histopathologische Korrelation, langfristige Nachbeobachtung von Patienten und Anwendung neuer Untersuchungsmethoden der Nachweis gelang, dass die wesentlichen Merkmale fortgeschrittener Malignome bereits in den Frühstadien vorhanden sind, dass diese Frühstadien keine Differenzialdiagnosen, sondern Manifestationen des gleichen pathologischen Prozesses sind, und dass, was lange währt, auch bös sein kann.

Von einer solchen Erkrankung ist in diesem Heft die Rede: von der Alopecia mucinosa, die in aktuellen Lehrbüchern der Dermatologie als Differenzialdiagnose der Mykosis fungoides bezeichnet wird, manchmal auch als gutartiger »Vorläufer« mit erhöhtem Entartungsrisiko, die jedoch nichts anderes darstellt als eine von vielen Manifestationen der Mykosis fungoides. Dies wurde in einigen neuen Arbeiten überzeugend dargelegt. Anlass für die Diskussion der Alopecia mucinosa im vorliegenden Heft sind jedoch nicht nur diese neuen Arbeiten, sondern auch der 100. Geburtstag von Hermann Pinkus, der im Jahre 1957 den Begriff »Alopecia mucinosa« prägte. Mehr Informationen zu Hermann Pinkus finden Sie in unserer Rubrik »Memories.«

◀ *»Farewell« beim Giessener dermatohistologischen Kolloquium: Nach Helmut H. Wolff und Otto Braun-Falco (von links) verabschiedeten sich auch A. Bernard Ackerman und Wolf-Bernhard Schill (rechts) in den Ruhestand.*

Bunt gemischt

Kaum hat das Jahr begonnen, ist es schon wieder vorbei. Gut Ding will Weile haben? Viel Weile gab es nicht in diesem Jahr, sondern ständig Bewegung und viel Unerwartetes, vom neuen EBM mit seinen teilweise grotesk anmutenden Bewertungen bis hin zur vorgezogenen Bundestagswahl.

Viel Bewegung gab es auch bei uns in Freiburg. Am wichtigsten war wahrscheinlich der weitere **Ausbau der Molekularpathologie** unter Leitung von Juliane Alt-Mörbe, die Anfang des Jahres ihr Labor für DNA-Analytik in das Zentrum für Dermatopathologie verlegt hat. Nach der Etablierung des Nachweises von Viren, Bakterien und Parasiten über die Polymerase-Kettenreaktion wurden der Nachweis genetischer Veränderungen in Neoplasien und die Etablierung der FISH-Technik in Angriff genommen. Insbesondere bei schwer beurteilbaren melanozytären Tumoren kann der Nachweis genetischer Veränderungen in den Tumorzellen, wie z. B. Mutationen im B-RAF-Gen oder Loss of Heterozygosity bei malignen Melanomen, eine wichtige Entscheidungshilfe geben.

Darüberhinaus wurden vom Zentrum für Dermatopathologie in den letzten Monaten drei Fortbildungsveranstaltungen durchgeführt. Den Anfang machte im März das **8. Gießener dermatohistologische Kolloquium**, das erneut in Zusammenarbeit mit der Universitäts-Hautklinik Gießen organisiert wurde und unter dem Motto stand: »**Back to the Future!**« Mit diesem Titel verband sich eine besondere Perspektive, die in allen Vorträgen zum Ausdruck kam: zunächst wurden aktuelle Krankheitskonzepte vorgestellt und Kontroversen angesprochen, dann wurden die Krankheitsbilder historisch aufgearbeitet, so dass die Gründe für aktuelle Kontroversen deutlich wurden, und schließlich wurden vor diesem Hintergrund moderne Konzepte bewertet und Untersuchungsansätze für die Zukunft aufgezeigt. Dies alles geschah für so unterschiedliche Krankheitsbilder wie die seborrhoische Dermatitis (V. Steinkraus, Hamburg), die Rosazea (B. Cribier, Strasbourg), die Sklerodermie (J. Sánchez, San Juan), den Lichen sclero-

► *Gesellschaftsabend in Kloster Arnsburg. Im Vordergrund von links nach rechts: Dieter Metze, Heinz Kutzner und Imke Weyers. Am Tisch im Hintergrund A. Bernard Ackerman zusammen mit Jorge Sánchez.*

► *Gesellschaftsabend in Kloster Arnsburg. Gute Laune bei Omar Sangüeza, Wolfgang Weyers, Dieter Metze und Timothy McCalmont (von links nach rechts).*

► *Dermatopathologisches Sommer-Seminar: Gemeinsames Mikroskopieren im Kurssaal des Pathologischen Institutes der Universität Freiburg.*

► *Dermatopathologisches Sommer-Seminar: Carlos Diaz bei der Besprechung der Präparate. Im Vordergrund links: Susanna Borghi und Axel zur Hausen.*

sus et atrophicus (N. Wroblewski, Gießen), das Granuloma anulare (M. Ziemer, Jena), das Sweet-Syndrom (B. Zelger, Innsbruck), Genodermatosen (D. Metze, Münster), die Alopecia mucinosa (A. Böer, Hamburg), die Pseudopelade Brocq (R. Hoffmann, Freiburg), Dermatofibrome (T. McCalmont, San Franciso) und Hämangioendotheliome (O. Sangüeza, Winston Salem). Unter den gleichen Gesichtspunkten wurden neben Krankheiten auch diagnostische Methoden in der Dermatopathologie (H. Kutzner, Friedrichshafen) und die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (C. Löser, Ludwigshafen) besprochen. Ein weiterer Schwerpunkt der Veranstaltung war eine auf mehrere Vorträge verteilte Übersicht über die Geschichte der Dermatopathologie von ihren Anfängen im frühen 19. Jahrhundert bis in die heutige Zeit (W. Weyers, Freiburg). Den Abschluss machte A. Bernard Ackerman (New York), der in einer »Farewell« genannten Reminiszenz nicht nur sich selbst von der Vortragsbühne verabschiedete, sondern auch den in Ruhestand gehenden Leiter der Gießener Hautklinik, Wolf-Bernhard Schill. Etwa 180 Teilnehmer aus acht Ländern nahmen an der Veranstaltung teil, hörten im Hauptgebäude der Gießener Universität viele exzellente Vorträge und genossen in den Pausen und beim gemeinsamen Abendessen in Kloster Arnsburg die familiäre Atmosphäre, die die Gießener Kolloquia seit der ersten Veranstaltung im Jahre 1991 gekennzeichnet hat.

In einem wesentlich kleineren Rahmen fand die zweite Fortbildungsveranstaltung des Zentrums für Dermatopathologie statt, die **klinisch-histopathologische Konferenz**, die am 15. Juni in der Bibliothek des Labors in Freiburg abgehalten wurde. Schon vorab wurden im Internet klinische Bilder und kurze anamnestische Angaben zu zehn Patientinnen und Patienten bereitgestellt, so dass alle Teilnehmer die Möglichkeit hatten, ihre eigenen Diagnosen zu stellen. Am Nachmittag der Konferenz wurden zunächst die klinischen Differenzialdiagnosen diskutiert, dann wurden am Videomikroskop die histopathologischen Veränderungen demonstriert, und schließlich wurden die Fälle ausführlich besprochen, wobei auch auf Krankheitskonzepte und Therapiemöglichkeiten eingegangen wurde. Im Anschluss an die Konferenz wurden alle Teilnehmer von der Firma Stiefel zum Abendessen eingeladen. Die Konferenz war mit einem Diagnose-Quiz verbunden, an dem sich über das Internet auch Kollegen beteiligen konnten, die nicht die Möglichkeit hatten, nach Freiburg zu kommen. Den ersten Preis trugen mit sechs richtigen Diagnosen die Mitarbeiter der Universitäts-Hautklinik Jena davon, gefolgt von Karl-Heinz Zinn (Neuburg) und Carmen Klingmann (Bruchsal), die

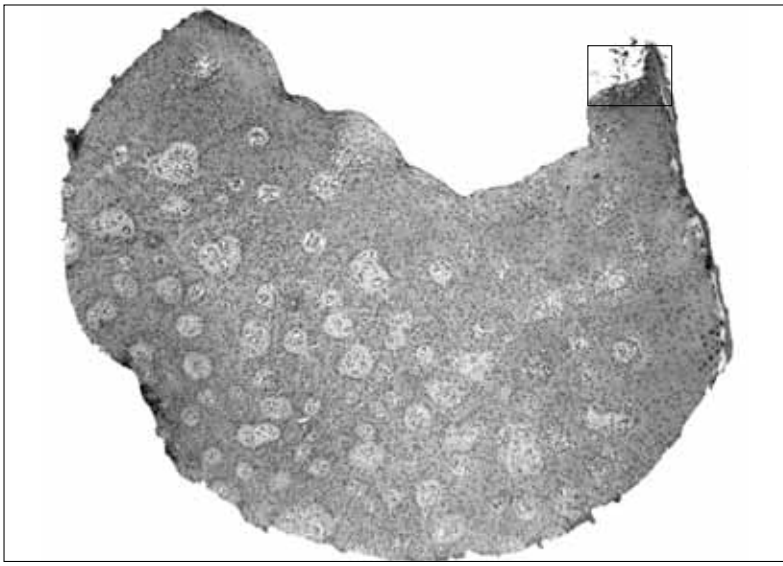
sich mit je fünf richtigen Diagnosen den zweiten Platz teilten. Auf der Homepage des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg (www.zdpf.de) finden Sie unter Neues/Fortbildung/Seminare noch jetzt die klinischen Bilder und die korrekten Diagnosen mit je zwei histopathologischen Abbildungen und einem kurzen Kommentar.

Die dritte Fortbildungsveranstaltung war am 16. Juli das **5. Dermatopathologische Sommer-Seminar**, das erneut in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg durchgeführt wurde. Wie bei der ersten Veranstaltung im Jahre 1999 ging es um **»Mesenchymale Tumoren der Haut«**. Nach der Begrüßung durch den Leiter des Pathologischen Institutes, Martin Werner, gab Wolfgang Weyers vom Zentrum für Dermatopathologie eine kurze »Einführung in die histopathologische Diagnostik mesenchymaler Tumoren der Haut«. Axel zur Hausen vom Pathologischen Institut ging auf »Möglichkeiten und Grenzen der Molekularpathologie« in der Diagnostik mesenchymaler Tumoren ein. Anschließend konnten die Teilnehmer im Kurssaal des Pathologischen Institutes 24 schwierige und interessante Fälle mesenchymaler Tumoren der Haut mikroskopieren, vom zellulären Neurothekeom über das solitäre Myofibrom und die noduläre Fasziitis bis hin zum epitheloiden Sarkom und malignen Schwannom. Carlos Diaz vom Zentrum für Dermatopathologie, der das gesamte Schnittseminar zusammengestellt hatte, unterbrach das Mikroskopieren nach jeweils sechs Fällen, um die Präparate unter Einbeziehung aller relevanten Differenzialdiagnosen ausführlich zu besprechen. Zum Abschluss lud die Firma DakoCytomation wie gewohnt zum einem gemütlichen Ausklang ein, diesmal im Schlossbergrestaurant Dattler über den Dächern von Freiburg. Neben einer großen Ladung an Informationen und einigen Kalorien erhielten die Teilnehmer des Sommer-Seminars auch eine CD mit je drei histopathologischen Bildern sowie anamnestischen Angaben und immunhistochemischen Resultaten zu den besprochenen 24 Fällen. Diese CD können wir interessierten Kollegen auf Anfrage gerne zur Verfügung stellen.

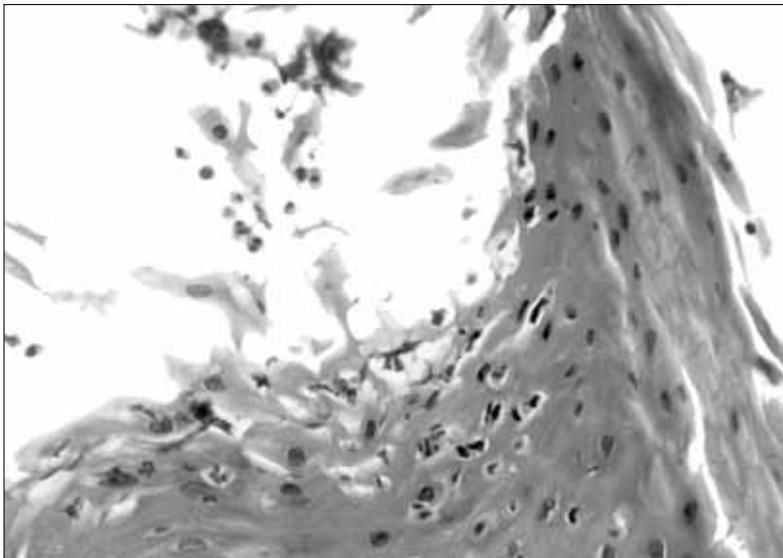
Bilderbuch der Biopsie

Bei der histopathologischen Aufarbeitung von Hautbiopsaten ist ein orthograder Anschnitt unerlässlich. Die Schnitte sollten genau senkrecht zur Hautoberfläche erfolgen. Schon ein leicht tangentialer Anschnitt kann die Beurteilung erschweren, indem zum Beispiel bei entzündlichen Dermatosen eine Epidermishyperplasie oder bei melanozytären Naevi suprabasale Melanozyten und konfluierende Nester und dadurch ein Melanom vorgetäuscht werden.

Um einen orthograden Anschnitt zu ermöglichen, muss an einem Biopsat klar erkennbar sein, wo oben und wo unten ist. In der Regel ist dies der Fall, denn bei größeren Biopsien ist die Hautoberfläche gut erkennbar und bei kleinen Stanzbiopsien ist der Tiefendurchmesser meist deutlich größer als der Querdurchmesser. Probleme treten auf, wenn eine kleine Biopsie zu oberflächlich erfolgt, denn dann resultiert ein Gewebestück mit allseits gleichen Kantenlängen, an dem die Lokalisation der Epidermis oft nicht mehr zu erkennen ist. Wird ein solches Biopsat falsch eingebettet, so sieht man manchmal flach angeschnittene Epidermis, die von runden dermalen Papillen durchsetzt erscheint und in ihrer Architektur nicht beurteilbar ist, und manchmal nur dermales Bindegewebe, was besonders bei der Frage nach einem epithelialen Tumor jede Aussage unmöglich macht. Da diese Biopsate meist sehr klein sind, ist auch ein späteres Umbetten nur selten hilfreich, da das Gewebe bereits weitgehend erschöpft ist. Aus diesem Grunde sollte bei kleinen Biopsaten darauf geachtet werden, dass sich Quer- und Tiefendurchmesser unterscheiden.



► *Flachanschnitt eines kleinen Biopsates mit allseits gleichen Kantenlängen von der Handinnenfläche unter der klinischen Diagnose einer Psoriasis palmaris. Die Epidermisarchitektur ist nicht beurteilbar.*



► *An einer winzigen Stelle des Biopsates sieht man bei fehlendem Pilznachweis neutrophile Granulozyten im oberen Stratum spinosum, so dass sich trotz des Flachanschnittes die klinische Diagnose einer Psoriasis bestätigen lässt.*

Der besondere Fall

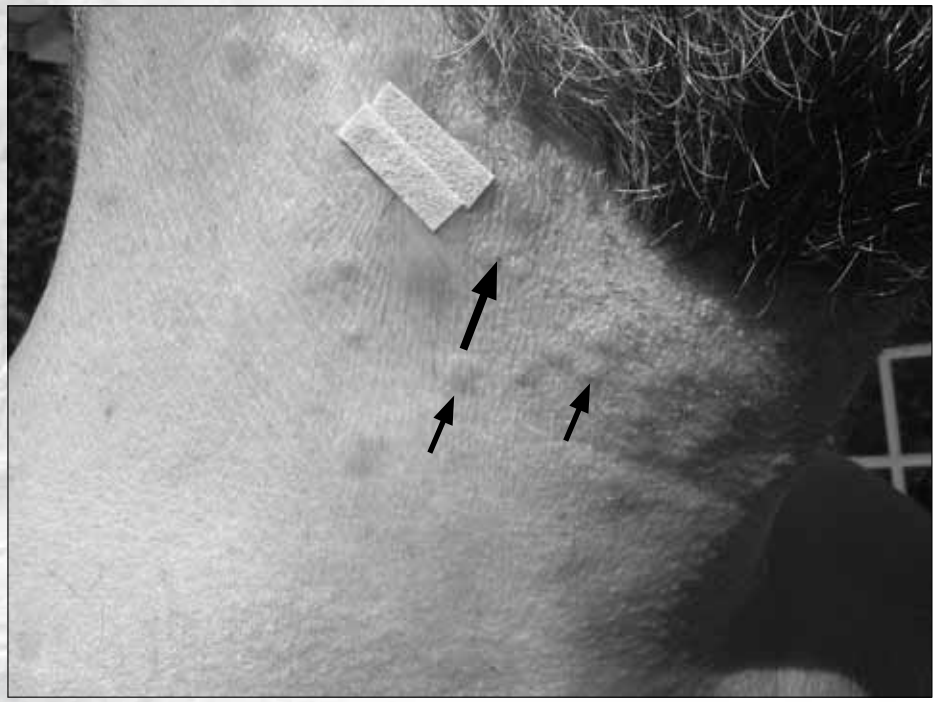
Follikuläre Mycosis fungoides mit blandem Verlauf

vorgestellt von
Susanne Tenorio (Berlin) und
Wolfgang Weyers (Freiburg)

Ein 56jähriger Patient stellte sich wegen kleiner Papeln im Bartbereich und am oberen Hals vor, die seit einer Woche bestünden und keine Beschwerden verursachten. Gleichartige Veränderungen seien an dieser Stelle erstmals vor 3 Jahren aufgetreten und hätten sich damals ohne Behandlung zurückgebildet. Seitdem sei es mehrfach zu Rezidiven gekommen, die jeweils spontan oder unter einer Salbenbehandlung abgeheilt seien. Zwischenzeitlich sei der Patient mehrere Monate erscheinungsfrei gewesen. Bei der klinischen Untersuchung fanden sich an der rechten Halsseite etwa 30 Papeln mit einem Durchmesser von bis zu 1 cm, die teilweise in kleinen Gruppen mit angedeuteter anulärer Konfiguration zusammenstanden. Die linke Halsseite wies weniger Papeln von geringerer Größe auf. Die Papeln zeigten keine Schuppung oder andere Zeichen epidermaler Beteiligung. Der klinische Befund ließ zunächst vor allem an eine Tinea oder ein Granuloma anulare denken.

Ein unter diesen Verdachtsdiagnosen entnommenes Probebiopsat zeigte ein oberflächliches perivaskuläres und vor allem perifollikuläres Lymphozyteninfiltrat. Innerhalb von Follikelinfundibula fanden sich zahlreiche Lymphozyten bei nur geringer Spongiose. Muzin war in den Follikeln nicht oder allenfalls in Spuren nachweisbar. Die Epidermis war in den meisten Schnittebenen unauffällig. Erst in zusätzlichen Stufenschnitten fanden sich in einem umschriebenen Bereich Lymphozyten in der Basalzellschicht, die teilweise größer waren als die Lymphozyten in der Dermis. Histopathologisch ergab sich damit das Bild einer Mycosis fungoides mit prominentem Follikelbefall. Diese Diagnose wurde immunhistochemisch und molekularpathologisch weiter erhärtet. In der CD4-Färbung stellten sich zahlreiche T-Helfer-Zellen perifollikulär und in Follikelinfundibula, nicht jedoch in der Epidermis dar. Die PCR-Analyse des Rearrangements der γ-Kette des T-Zell-Rezeptors ergab einen dominanten Klon.

▼ *Dicht stehende Papeln ohne epidermale Beteiligung an der rechten Halsseite. Fokal ist im Zentrum der Papeln noch ein Haarschaft erkennbar (großer Pfeil). Einige Papeln weisen ein helles Zentrum und einen erythematösen Hof auf und wirken dadurch urtikariell (kleine Pfeile).*



Follikuläre Läsionen sind bei der Mycosis fungoides seit langem bekannt. Schon 1925 berichtete Carl Kreibich über einen Patienten mit Hautveränderungen, die *»fast vollkommen … der Brocqschen Krankheit«* entsprachen, aus heutiger Sicht also dem Patch-Stadium der Mycosis fungoides. Der Patient wies außerdem follikuläre Papeln auf, die als Komedonen, follikuläre Keratosen oder *»gelbweiße Quaddeln mit zartrosa Rand«* imponierten und histopathologisch durch eine follikuläre Muzinvermehrung gekennzeichnet waren.[1] 1957 beschrieb Hermann Pinkus die Alopecia mucinosa, die im weiteren Verlauf immer wieder bei Patienten mit eindeutiger Mycosis fungoides beobachtet wurde.[3] Eine Einstufung der Alopecia mucinosa als Variante der Mycosis fungoides wurde wiederholt diskutiert, konnte sich wegen des in der Regel harmlosen Verlaufes der Erkrankung aber lange Zeit nicht durchsetzen. Stattdessen wurde unterschieden zwischen einer gutartigen »idiopathischen« Form der follikulären Muzinose, die vornehmlich Kinder und junge Erwachsene betreffe, mit wenigen Herden einhergehe und mit der von Pinkus geschilderten Alopecia mucinosa identisch sei, und einer »symptomatischen« Form, die vornehmlich im Rahmen der Mycosis fungoides auftrete. Diese MF-assoziierte follikuläre Muzinose fand als eigenständige Variante der Mycosis fungoides Eingang in die Klassifikation kutaner Lymphome.[7]

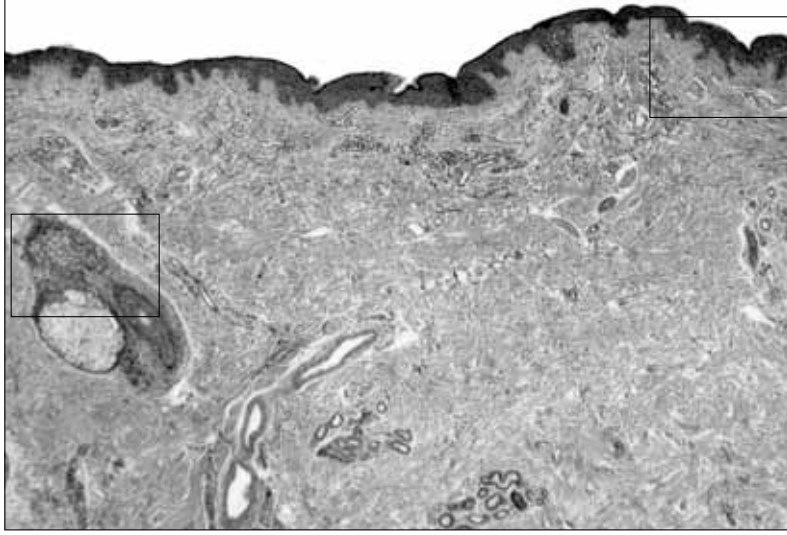
Im Jahre 1985 prägte der Koreaner Si Yong Kim den Begriff »follikuläre Mycosis fungoides.« Er beschrieb zwei Fälle von Mycosis fungoides mit follikulotropem Infiltrat und völlig unauffälliger Epidermis; in einem der Fälle

lag gleichzeitig eine follikuläre Muzinose vor. Kim wies auf die Gefahr hin, *»eine Mycosis fungoides zu übersehen, nur weil Haarfollikel und nicht die Epidermis von den atypischen Lymphozyten betroffen sind.«*[4]

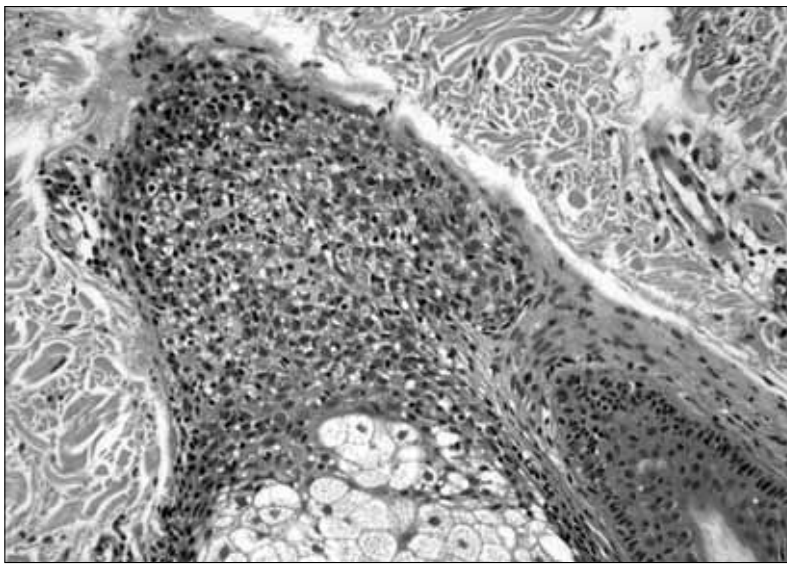
Aufmerksamkeit erregte dieser Bericht vor allem dadurch, dass (zumindest in einem Fall) ein rein follikulotropes Infiltrat ohne assoziierte Mucinosis follicularis vorlag. Im weiteren Verlauf wurde immer wieder betont, es sei *»wichtig, die follikuläre Mycosis fungoides von der mit der Mycosis fungoides assoziierten follikulären Muzinose zu unterscheiden.«*[8] Während im letzteren Fall *»die histologischen Veränderungen im Haarfollikel nur ein assoziierter Befund«* seien, seien sie bei der follikulären Mycosis fungoides die *»Basis für die Diagnose.«*[6] Als Ursache für den Follikulotropismus wurde eine unterschiedliche Expression von ICAM-1 in Epidermis und Haarfollikeln genannt: im Unterschied zur gewöhnlichen Mycosis fungoides werde dieses Adhäsionsmolekül für Lymphozyten bei der follikulären Mycosis fungoides nur im Follikelepithel, nicht jedoch in der Epidermis exprimiert.[9]

Die Unterscheidung zwischen »follikulärer Mykosis fungoides« und »MF-assoziierter follikulärer Muzinose« ließ sich jedoch nicht aufrechterhalten, denn zum einen ist die follikuläre Muzinose ein sekundäres Phänomen, das durch die lymphozytäre Infiltration der Follikel hervorgerufen wird, und zum anderen wurde in mehreren Studien gezeigt, dass der Gehalt von Muzin in Haarfollikeln auch bei Biopsien vom gleichen Patienten stark wechselt. Aus diesem Grunde wurde vorgeschlagen, *»den Begriff der Mucinosis follicularis-assoziierten MF durch den der follikulären MF zu ersetzen.«*[10]

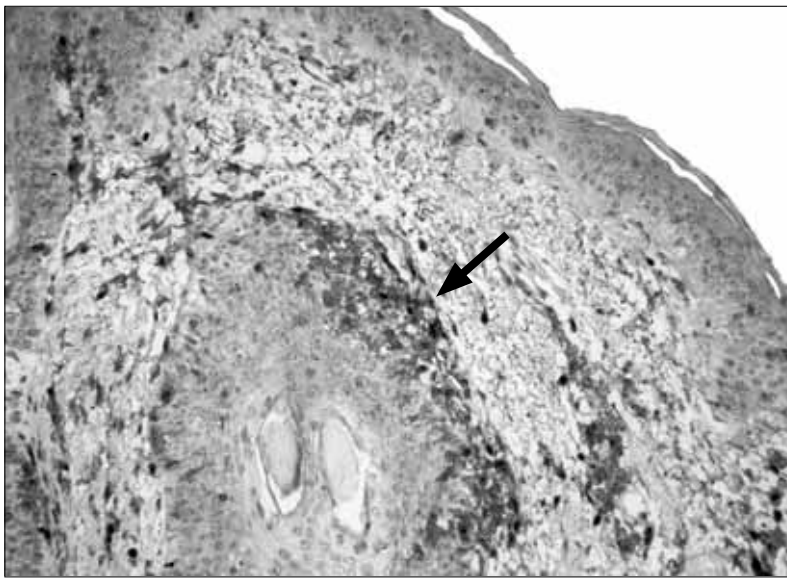
In einer Reihe von Arbeiten wurde das klinische Spektrum der follikulären Mycosis fungoides näher charakterisiert. Die Hautveränderungen zeigen eine Prädilektion für die Kopf/Hals-Region, was wahrscheinlich mit den besonders großen Haarfollikeln in diesem Bereich in Zusammenhang steht. Als typisch für die Erkrankung wurden *»follikuläre erythematöse Papeln«* sowie *»follikuläre Hyperkeratosen, Komedoartige Läsionen, erworbene epiderma-*



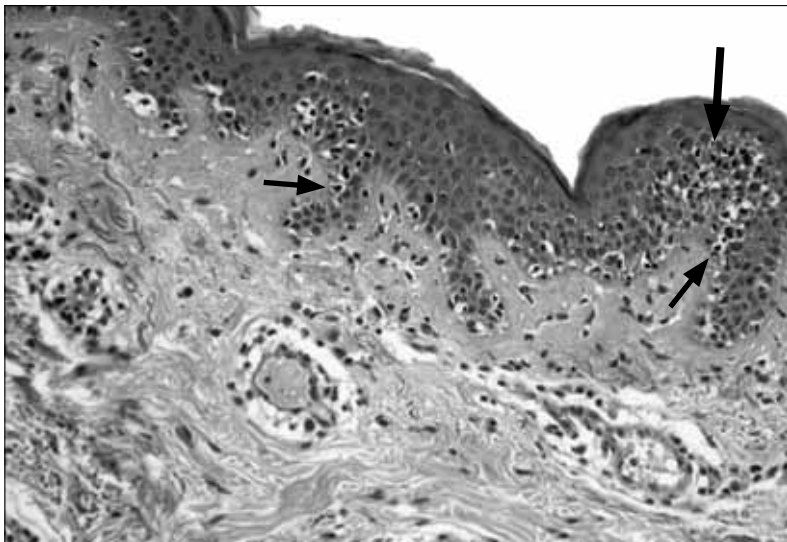
► *Oberflächliches perivaskuläres und interstitielles Lymphozyteninfiltrat. Schon in der Übersichtsvergrößerung ist die Infiltration eines Haarfollikels durch Lymphozyten erkennbar.*



► *Zahlreiche Lymphozyten im Follikelinfundibulum bei geringer Spongiose und fehlender Muzinvermehrung. Die Lymphozyten innerhalb des Infundibulums sind vielfach größer als die in der Dermis.*



► *Immunhistochemisch sind mit anti-CD4 zahlreiche T-Helfer-Zellen im Follikelinfundibulum nachweisbar (Pfeil). Keine Vermehrung CD4-positiver Zellen in der Epidermis.*



► *Nur auf wenigen Stufenschnitten Nachweis eines fokalen Epidermotropismus in Form von zahlreichen Lymphozyten in der Epidermis bei nur geringer Spongiose (großer Pfeil) und aufgereihter Lymphozyten in der Basalzellschicht (kleine Pfeile).*

le Zysten und Alopezieherde« bezeichnet.[5,12] Diese Veränderungen wurden sowohl in Assoziation mit konventionellen Plaques und Tumoren der Mycosis fungoides als auch isoliert beobachtet. Im letzteren Fall war die klinische Einordnung schwierig.[12]

Auch der hier beschriebene Patient wies klinisch keine Zeichen einer Epidermisbeteiligung auf. Er zeigte lediglich erythematöse follikuläre Papeln, in deren Zentrum teilweise noch ein Haarschaft erkennbar war, sowie *»gelbweiße Quaddeln mit zartrosa Rand«*, die schon von Kreibich als Zeichen der follikulären Mycosis fungoides beschrieben wurden. Dieses klinische Bild rechtfertigt im Zusammenhang mit dem follikulotropen Infiltrat die Bezeichnung »follikuläre Mycosis fungoides«, auch wenn sich in Stufenschnitten fokal ein leichter Epidermotropismus nachweisen ließ. Eine follikuläre Muzinose war nicht nachweisbar. Für die Diagnose ist dies jedoch irrelevant, da sowohl die »MF-assoziierte Mucinosis follicularis« als auch die Alopecia mucinosa inzwischen der follikulären Mycosis fungoides zugerechnet werden.

Ob die follikuläre Mycosis fungoides nur eine morphologische Spielart der Mycosis fungoides oder ein biologisch abgrenzbares T-Zell-Lymphom darstellt, ist umstritten. Einige Autoren bezeichnen die follikuläre Mycosis fungoides als *»eigenständige Krankheitsentität«*, die *»im allgemeinen gegenüber den klassischen Standardtherapien der MF refraktärer sei, häufiger eine Krankheitsprogression zeige und eine weniger günstige Prognose habe.«* Diese Eigenschaften sprächen für *»einen echten biologischen Unterschied … zwischen Patienten mit follikulärer MF und Patienten mit dem klassischen epidermotropen Typ der MF.«*[11] Andere Autoren konnten sich diesem Urteil nicht anschließen. Die etwas geringere Ansprechrate gegenüber externen Therapiemaßnahmen wie der PUVA-Therapie wurde nicht auf biologische Unterschiede, sondern auf die tiefere Lokalisation der Infiltratzellen bei der follikulären Mycosis fungoides zurückgeführt.[12] Bei therapierefraktären Herden wurde daher eine oberflächliche Radiotherapie empfohlen, bei ausgedehntem Befall auch eine Ganzkörperbestrahlung mit schnellen Elektronen.[11] Einer neueren Studie zufolge wiesen nur 10 von 14 Patienten mit follikulärer Mycosis fungoides in einem Zeitraum von 2 Monaten bis 8 Jahren eine Krankheitsprogression auf. In mehreren Fällen ließ sich mit topischer oder PUVA-Therapie allein eine vollständige Remission erzielen.[12]

Auch beim hier geschilderten Patienten nahm die Erkrankung einen sehr günstigen Verlauf. Anamnestisch kam es mehrfach zu Spontanremissionen. Nach Durchführung der Probebiopsie wurde der Patient mit einer Steroid-Creme behandelt; bei seiner Wiedervorstellung nach einer Woche hatten sich die Hautveränderungen größtenteils zurückgebildet. Vorübergehende Remissionen sind bei der Mycosis fungoides nicht ungewöhnlich; in der alten Literatur wurden sie sogar als besonderes Merkmal der Erkrankung herausgestellt.[2] Bei der follikulären Mycosis fungoides wurden Spontanremissionen bislang nur in Fällen beschrieben, in denen gleichzeitig eine Mucinosis follicularis vorlag und die demzufolge als Alopecia mucinosa eingeordnet wurden. Auf Spontanremissionen der Alopecia mucinosa wurde schon in der ersten Arbeit von Hermann Pinkus hingewiesen.[2] Der günstige Verlauf beim hier geschilderten Patienten stützt das Konzept der Zusammengehörigkeit von follikulärer Mycosis fungoides mit und ohne Mucinosis follicularis, von follikulärer Mycosis fungoides und Alopecia mucinosa sowie von Mycosis fungoides mit Follikulo- und Epidermotropismus. Er spricht gegen die Auffassung, dass die follikuläre Mycosis fungoides eine biologisch eigenständige Erkrankung mit im Vergleich zur konventionellen Mycosis fungoides schlechterer Prognose ist.

Literatur:

1 *Kreibich C. Mucin bei Hauterkrankungen. Arch Derm Syph 1925; 150: 243–248.*

2 *Keil H. Parapsoriasis en plaques disséminées and incipient mycosis fungoides. Arch Dermatol Syph 1938; 37: 465–494.*

3 *Pinkus H. Alopecia mucinosa. Inflammatory plaques with alopecia characterized by root-sheath mucinosis. Arch Dermatol 1957; 76: 419–426.*

4 *Kim SY. Follicular mycosis fungoides. Am J Dermatopathol 1985; 7: 300–301.*

5 *Lacour JP, Castanet J, Perrin C, Ortonne JP. Follicular mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 1993 ; 29: 30–334.*

6 *Goldenhersh MA, Zlotogorski A, Rosenmann E. Follicular mycosis fungoides. Am J Dermatopathol 1994; 16: 52–55.*

7 *Willemze R, Kerl H, Sterry W et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the cutaneous lymphoma study group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Blood 1997; 90: 354–371.*

8 *Pereyo NG, Requena L, Galloway J, Sangüeza OP. Follicular mycosis fungoides: a clinicohistologic study. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 563–568.*

9 *Gilliam AC, Lessin SR, Wilson DM, Salhany KE. Folliculotropic mycosis fungoides with large-cell transformation presenting as dissecting folliculitis of the scalp. J Cutan Pathol 1997; 24: 169–175.*

10 *Flaig MJ, Cerroni L, Schuhmann K et al. Follicular mycosis fungoides. A histopathologic analysis of nine cases. J Cutan Pathol 2001; 28: 525–530.*

11 *Van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis. Arch Dermatol 2002; 138: 191–198.*

12 *Monopoli A, Annessi G, Lombardo GA et al. Purely follicular mycosis fungoides without mucinosis: report of two cases with review of the literature. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 448–452.*

Für Sie referiert

Der Begriff ***»nekrolytisches akrales Erythem«*** wurde 1996 für eine bei Patienten mit Hepatitis C beobachtete Dermatose geprägt, die durch scharf begrenzte, erythematöse, hyperpigmentierte, keratotische Plaques gekennzeichnet ist. Zu den Prädilektionsstellen zählen die Beine (v. a. Fuß- und Zehenrücken, Knöchelregion und Unterschenkel), die Fingerrücken, die Genitalregion und das Gesäß; Kopf, Hals, Hand- und Fußinnenflächen sowie Schleimhäute waren bislang nie betroffen. Histopathologisch wurde eine oberflächliche lymphozytäre Dermatitis mit psoriasiformer Epidermishyperplasie und Einzelzellnekrosen von Keratinozyten beschrieben. Eine externe Steroidtherapie führte nur bei wenigen Patienten zu einer nachhaltigen Besserung; ein Patient, der wegen seiner Hepatitis C mit Interferon-α behandelt wurde, wurde für mehrere Monate erscheinungsfrei. In einer 30 Patienten umfassenden Studie der Universitäten von Kairo und Little Rock wurden Klinik und Histopathologie der Erkrankung dargestellt (Abdallah MA et al.; J Am Acad Dermatol 2005; 53: 247–251).

In einer weiteren Arbeit der gleichen Autoren wird auf eine erfolgreiche orale **Zink-Therapie beim nekrolytischen akralen Erythem** hingewiesen. Die Behandlung erfolgte trotz eines normalen Serum-Zinkspiegels. Histopathologisch wies der Patient eine »konfluente Nekrose der oberen Epidermis, Akanthose, Papillomatose, und eine oberflächliche und tiefe perivaskuläre Entzündung« auf. Diese Veränderungen sind vereinbar mit einer Acrodermatitis enteropathica, zu der auch die publizierten klinischen Bilder der Erkrankung gut passen würden. Dies legt den Verdacht nahe, dass es sich beim »nekrolytischen akralen Erythem« um einen neuen Namen für die Acrodermatitis enteropathica bei Patienten mit Hepatitis C oder zumindest um ein eng verwandtes Krankheitsbild handelt. Bei entsprechenden klinischen Veränderungen sollte gezielt nach einem Zinkmangel und einer Hepatitis C gefahndet werden. Da der Serum-Zinkspiegel bei Zinkmangel häufig noch lange unverändert bleibt, ist der Versuch einer oralen Zinktherapie auch bei normalem Serumspiegel gerechtfertigt (Abdallah MA et al.; Arch Dermatol 2005; 141: 85–87).

Bei der Aufarbeitung von **Kopfhautbiopsien bei Alopezien** kommen zwei unterschiedliche Techniken zur Anwendung: der übliche vertikale Anschnitt senkrecht zur Oberfläche und ein horizontaler Anschnitt parallel zur Oberfläche. Horizontale Schnitte haben den Vorteil, alle Haarfollikel innerhalb des Biopsates darzustellen, erschweren jedoch die Beurteilung wichtiger anatomischer Strukturen wie der dermoepidermalen Junktion. Vertikale Schnitte sind diesbezüglich besser beurteilbar, zeigen jedoch immer nur wenige Haarfollikel. In einer Studie aus Danville und San Antonio wurde die Aussagekraft der beiden Methoden anhand von 102 Alopezie-Fällen miteinander verglichen. Vertikale Schnitte erwiesen sich dabei als aussagekräftiger als horizontale. In beiden Fällen wurde die Aussagekraft durch Anfertigen zahlreicher Stufenschnitte erhöht. Die sichersten diagnostischen Aussagen waren bei Vorliegen zweier unterschiedlicher Biopsate möglich, von denen das eine in vertikaler, das andere in horizontaler Schnittrichtung aufgearbeitet wurde (Elston DM et al.; J Am Acad Dermatol 2005; 53: 267–272).

Die Aussagekraft von **Mutationsanalysen für die Differenzierung von Spitz-Naevi und spitzoiden Melanomen** wurde in einer Studie der Universität Nijmegen untersucht. B-RAF- oder N-RAF-Mutationen wurden bei 86% der spitzoiden Melanome und bei keinem von 30 Spitz-Naevi nachgewiesen. Dies ist insofern bemerkenswert, als 16 der Spitz-Naevi als diagnostische Problemfälle eingestuft wurden und der molekularen Analyse somit eine echte diagnostische Wertigkeit zukam. Umgekehrt wiesen etwa 20% der Spitz-Naevi Mutationen im H-RAS-Gen auf, die bei keinem der spitzoiden Melanome nachweisbar waren. Die Ergebnisse sprachen für grundsätzliche Unterschiede zwischen Spitz-Naevi und Melanomen und gegen die manchmal geäußerte Vermutung, Spitz-Naevi könnten im Zuge der Mehrstufen-Kanzerogenese allmählich in Melanome übergehen (Van Dijk MCRF et al; Am J Surg Pathol 2005; 29: 1145–1151).

Die systemische Gabe von Interferon-α (INF-α) ist mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden. Eine dieser Nebenwirkungen ist die Entwicklung einer Sarkoidose, die wahrscheinlich auf eine Stimulierung der T_H1-Immunantwort zurückzuführen ist. Angesichts des zunehmenden therapeutischen Einsatzes von INF-α sollte bei Patienten mit Sarkoidose stets eine gezielte Medikamentenanamnese erfolgen, um eine **Induktion der Sarkoidose durch INF-α** zu erfassen (Butnor KJ; Am J Surg Pathol 2005; 29: 976–979).

Der diagnostische Wert der Klonalitätsbestimmung durch **PCR-Analyse des T-Zell-Rezeptor-γ-Ketten-Gen-Rearrangements in unterschiedlichen Stadien der Mycosis fungoides** wurde von einer Arbeitsgruppe der Universität Mailand untersucht. Im Patch-Stadium ließ sich bei gesicherter Mycosis fungoides ein monoklonales Infiltrat nur in 20% der Fälle nachweisen, was etwa unseren Erfahrungen an unserem eigenen Material entspricht (siehe pink & blue 1999; 8: 12–14). Im Plaque-Stadium war Monoklonalität in 87,5% der Fälle nachweisbar. In diagnostisch unklaren Fällen führte der Nachweis von Klonalität im Zusammenhang mit einer Überprüfung der klinischen und histopathologischen Befunde in der Mehrzahl der Fälle zur Diagnose einer Mycosis fungoides (Alessi E et al.; Br J Dermatol 2005; 153: 368–371).

Memories

Hermann Pinkus – 100 Jahre

»Er war der wichtigste Dermatopathologe der Nachkriegszeit!« Dieses Urteil von A. Bernard Ackerman galt Hermann Pinkus, der mehr als jeder andere dazu beitrug, dass sich der Schwerpunkt der Dermatohistopathologie Mitte des 20. Jahrhunderts von Deutschland in die USA verlagerte.

Hermann Pinkus wurde vor 100 Jahren, am 18. November 1905, in Berlin geboren. Sein Vater war der schon damals über die Grenzen Deutschlands hinaus bekannte Dermatologe Felix Pinkus, der sich nach seiner Ausbildung an der Breslauer Hautklinik im Jahre 1900 in Berlin niedergelassen hatte, seine wissenschaftliche Arbeit dort unvermindert fortsetzte und von Achille Civatte 1906 als »Prinz der Hauthistologie« bezeichnet wurde. Wie viele junge Ärzte seiner Zeit hatte sich Felix Pinkus schon während seines Studiums der Mikroskopie zugewandt, durch die sich eine neue, zuvor unbekannte Welt erschloss. Sein Interesse galt der Anatomie und besonders der topographischen Histologie, das heißt der räumlichen Darstellung histologischer Befunde, die er durch Serienschnitte erschloss und als begabter Zeichner in dreidimensionale Bilder übertrug. 1897 beschrieb Pinkus rudimentäre Talgdrüsen als »Mantel« des Haarfollikels; 1902 folgte die Beschreibung der Haarscheibe. Neben diesen anatomischen Arbeiten beschäftigte sich Felix Pinkus mit der Klinik und Histopathologie von Hautkrankheiten. 1899 beschrieb er Hautveränderungen bei Leukämiepatienten, 1901 steuerte er ein Kapitel über die lymphatische Leukämie zum von Paul Ehrlich herausgegebenen ersten Lehrbuch der Leukämie bei, und 1902 beschrieb er die frühesten histopathologischen Veränderungen beim Lichen planus.

Nach der Geburt von Hermann Pinkus ließen die Aktivitäten seines Vaters in nichts nach. 1907 beschrieb Felix Pinkus den Lichen nitidus, 1910 publizierte er ein Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten und gab eine ausführliche Darstellung der Embryologie der Haut im Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 1916 habilitierte er sich mit einer Arbeit über »die Einwirkung der Krankheiten auf das Kopfhaar des Menschen.« 1923 publizierte er zusammen mit Emil Meirowsky ein Lehrbuch der Syphilis, und 1927 erschien seine über 350 Seiten lange Darstellung der Anatomie der Haut als Band 1 des Jadassohn'schen Handbuchs der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Felix Pinkus war Generalsekretär der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten, Sekretär der Berliner Dermatologischen Gesellschaft und Mitglied des Reichsgesundheitsrates. Neben diesen akademischen und berufspolitischen Tätigkeiten gehörte er während des 1. Weltkrieges zum Stab des Berliner Militärkrankenhauses und war Ärztlicher Direktor der Frauen-Krankenanstalten Berlin.

Mit anderen Worten war Felix Pinkus ein viel beschäftigter Mann und konnte wahrscheinlich nur wenig Zeit für seinen Sohn erübrigen. Das Familienleben wurde vornehmlich von der Mutter bestimmt. Nichtsdestotrotz war der Einfluss des Vaters entscheidend. Hermann Pinkus übernahm von seinem Vater nicht nur manche Hobbies, wie zum Beispiel das Sammeln von Insekten, sondern auch den Berufswunsch, und er wurde nicht nur Dermatologe, sondern beschäftigte sich wie sein Vater vor allem mit der Anatomie und Histopathologie der Haut.

Hermann Pinkus besuchte das Mommsen-Gymnasium in Berlin-Charlottenburg, legte dort 1923 sein Abitur ab und studierte anschließend Medizin in Berlin, Freiburg, München und Innsbruck. Schon im ersten Semester hörte er den Embryologen Hans Spemann, der in seiner Vorlesung über experimentelle Embryologie die Rolle der Induktion für die Embryogenese hervorhob. Das Interesse von Pinkus an der Interaktion von Zellen war geweckt, und so entschied er sich nach erfolgreich abgelegtem Staatsexamen 1929 für eine Doktorarbeit am Institut für experimentelle Zytologie unter Leitung von Rhoda Erdmann. Die Arbeit mit der relativ neuen Methode der Gewebekultur überzeugte ihn von der Spezifität von Zellen und Keimblättern und von der Notwendigkeit, histopathologische Befunde als Ausdruck dynamischer Lebensvorgänge zu interpretieren. Pinkus erklärte später, *»mein Vater brachte mir bei, bei der Betrachtung eines gefärbten Hautschnittes in drei Dimensionen zu denken. Die Gewebekultur brachte mir bei, die vierte Dimension zu beachten: die Zeit.«*

Nach Abschluss seiner Doktorarbeit erhielt Pinkus seine dermatologische Ausbildung an der berühmten Breslauer Hautklinik unter Leitung von Joseph Jadassohn. Der für Pinkus wichtigste Mitarbeiter Jadassohns war der Histopathologe Walter Freudenthal, der wenige Jahre zuvor die solare Keratose von der seborrhoischen Keratose abgegrenzt hatte. Freudenthals Beschreibung alternierender Säulen von Ortho- und Parakeratose bei der solaren Keratose veranlasste Pinkus zu einem genaueren Studium der Beziehungen zwischen Epidermis und Adnexepithel und führte im weiteren Verlauf zur Beschreibung des Acrosyringiums als einer von der Epidermis abgrenzbaren anatomischen Struktur.

Pinkus führte außerdem seine Arbeiten auf dem Gebiet der Gewebekultur fort und trug dazu bei, die Theorien des Leiters der Charité-Hautklinik, Walter Frieboes, zu entkräften, der glaubte, die Epidermis sei ein Synzytium, durchsetzt von Tonofibrillen, die von Bindegewebszellen gebildet würden. Diese Thesen widersprachen der Erfahrung der Individualität von Zellen, die Pinkus in der Gewebekultur gesammelt hatte, und bewogen ihn, Frieboes' Auffassung experimentell zu widerlegen. Pinkus erklärte später, *»das Bemerken von Widersprüchen ist ein basaler Stimulus für neue Untersuchungen,«* und führte weiter aus: *»Ebenso wie Mikro-*

► *Hermann Pinkus (1905–1985)*

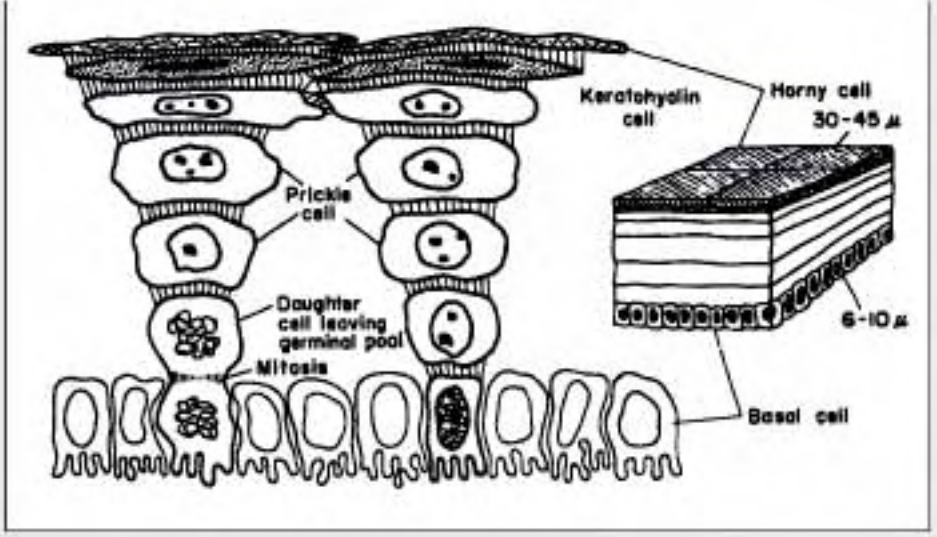
ben entweder nützlich oder schädlich sein können, und ebenso wie uns die schädlichen weit geläufiger sind als die nützlichen Symbionten, die unser Leben ermöglichen, verhält es sich auch mit Ideen. Man akzeptiert einleuchtende Ideen nahezu unbewusst und ohne sie groß in Frage zu stellen, während abwegige Ideen eine Abwehrreaktion hervorrufen. Die Abwehr von Mikroben kann zur Immunität führen, die Abwehr abwegiger Ideen zu neuen Entdeckungen.«

Die akademische Karriere von Hermann Pinkus wurde abrupt unterbrochen durch den Aufstieg der Nazis. Die Mutter von Hermann Pinkus war Christin, sein Vater aber Jude. Damit galt Hermann Pinkus als jüdischer Mischling ersten Grades und musste die Breslauer Hautklinik 1934 verlassen. Im gleichen Jahr starb seine Mutter, und Hermann Pinkus emigrierte in die USA, wo ihm Marion B. Sulzberger eine Stelle am Institut für experimentelle Zytologie der Universität von Michigan in Ann Arbor vermittelte. Es folgte eine einjährige Weiterbildung in der Dermatohistopathologie am Wayne County General Hospital unter Franz Blumenthal, einem früheren Professor der Charité-Hautklinik, der als Jude ebenfalls von den Nazis entlassen worden war. Im Jahre 1940 eröffnete Hermann Pinkus eine private Praxis für Hautkrankheiten in Monroe, Michigan, etwa 40 Meilen südlich von Detroit.

Nachdem er in den Vereinigten Staaten Fuß gefasst hatte, versuchte Pinkus, seine Familie nachkommen zu lassen. 1935 kam seine Freundin Hilda Hensel, die Pinkus unmittelbar nach ihrer Ankunft in New York heiratete. Hilda Hensel war ebenfalls Ärztin und eröffnete 1942 nach Geburt ihres gemeinsamen Sohnes Walter in Monroe eine Praxis für Allergologie.

Dagegen blieb Felix Pinkus bis 1939 in Deutschland und durchlitt die Eskalation der Unterdrückung. 1933 wurde er als Sekretär der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten abgesetzt und aus dem Reichsgesundheitsrat entfernt, 1934 vom Lehrkörper der Universität Berlin gestrichen. Er musste Wohnung und Praxis aufgeben und durfte nicht mehr den Titel »Professor« führen. Im Jahre 1938 wurde allen jüdischen Ärzten die Bestallung entzogen. Nur 709 erhielten die Erlaubnis, weiter ärztlich tätig zu sein, jedoch nur für jüdische Patienten und nicht als Ärzte, sondern als »Krankenbehandler.« Felix Pinkus gehörte zu diesen 709 »Krankenbehandlern,« deren Verordnungen fortan stets mit einem Davidstern und dem Vermerk versehen waren »Zur ärztlichen Behandlung ausschließlich für Juden berechtigt.« Kurz vor Beginn des Krieges erhielt Felix Pinkus eine Einladung nach Oslo, wo er mehr als ein Jahr blieb, während sein Sohn sich um ein Einreisevisum in die USA bemühte. Nach der Besetzung Norwegens durch deutsche Truppen entkam Felix Pinkus nach Kopenhagen und von dort über Moskau, Wladiwostok und Yokohama nach San Francisco, wo er im Januar 1941 amerikanischen Boden betrat. Felix Pinkus lebte anschließend noch sechs Jahre bei der Familie seines Sohnes in Monroe, sah Patienten und histopathologische Schnittpräparate, hielt mehrere Vorträge und fertigte erste Zeichnungen für ein Lehrbuch der Dermatohistopathologie an, das er zusammen mit seinem Sohn schreiben wollte, für das ihm aber keine Zeit mehr blieb. Er starb im November 1947.

Hermann Pinkus verschob das Buchprojekt für weitere 20 Jahre. Sein Hauptinteresse galt zunächst weiter der Anatomie und Biologie der Haut. Der scheinbare Widerspruch zwischen



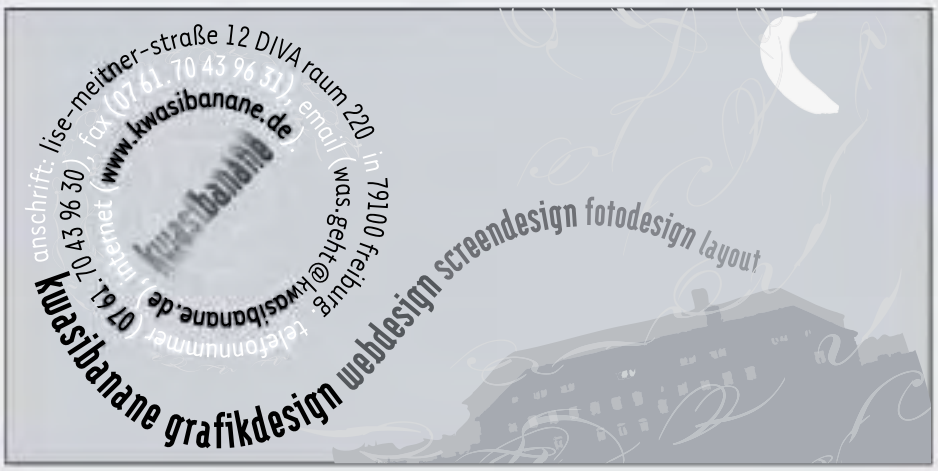
► *Pinkus' dreidimensionale Rekonstruktion der Epidermis: nur vier Hornzellen bedecken etwa 100 Keratinozyten in der Basalzellschicht (Am J Clin Pathol 1958: 29: 193–207).*

der ständigen Erneuerung der Epidermis mit dauerndem Verlust von Hornzellen und der nur geringen Mitosezahl in histologischen Schnitten veranlasste ihn zu einer Untersuchung der Regeneration der Epidermis. Mit einem Klebestreifen entfernte er an einer Stelle seines Unterarmes die gesamte Hornschicht, nahm in kurzen Zeitabständen mehrere Biopsien vor und fand nach 24 und 72 Stunden 4 bis 5% der basalen und suprabasalen Zellen in Mitose. Er befolgte dann die Lehren seines Vaters, nämlich die Übertragung der an zweidimensionalen Schnitten erhobenen Befunde in ein dreidimensionales Bild, und stellte fest, dass vier horizontal gelagerte Hornzellen ein Areal von etwa 100 Basalzellen bedecken. Dies erklärte, warum eine relativ geringe Mitosezahl ausreicht, um die verlorenen Hornzellen zu ersetzen.

Im weiteren Verlauf beschrieb Pinkus mehrere »neue« Krankheitsbilder, darunter 1953 den »prämalignen fibroepithelialen Tumor«, 1956 das ekkrine Porom und 1957 die Alopecia mucinosa. Er beschränkte sich dabei nicht auf die Schilderung morphologischer Befunde, sondern bemühte sich stets um eine Bewertung unter allgemeinen pathologischen, anatomischen und biologischen Gesichtspunkten. Zum Beispiel kam er bei der Erstbeschreibung des ekkrinen Poroms auf seine Studien zum intraepidermalen Anteil des ekkrinen Ausführungsganges zurück und führte für diese anatomische Struktur den Begriff »Akrosyringium« ein. Die Beschreibung des »prämalignen fibroepithelialen Tumors« nahm Pinkus zum Anlass für eine Kritik unterschiedlicher Konzepte zur Histogenese epithelialer Tumoren. Der Grund lag darin, dass Fibroepitheliome zwei Zelltypen aufweisen, nämlich squamoide Zellen mit eosinophilem Zytoplasma, die ein Netzwerk schmaler Zellstränge ausbilden, von denen fokal kleine Nester basaloider Zellen ihren Ausgang nehmen. Dieser Befund stellte die damals von vielen Autoren vertretene Auffassung in Frage, dass spinozelluläre Karzinome und Basalzellkarzinome von verschiedenen Zellen abstammten, erstere von Epidermiszellen und letztere von Zellen des Adnexepithels. Pinkus vertrat dagegen die Auffassung, *»dass epidermoide Karzinome und Basalzellkarzinome einen gemeinsamen Ursprung haben, die pluripotente Epithelzelle des Erwachsenen,«* und *»dass der Tumortyp davon abhängt, welche der verschiedenen Differenzierungsmöglichkeiten der pluripotenten Epithelzelle aktiviert wird.«* Pinkus' Anregung, epitheliale Tumoren nicht nach ihrem Ursprung, sondern nach ihrer Differenzierung zu klassifizieren, hat sich inzwischen allgemein durchgesetzt.

Beim Versuch, allgemeine Aussagen über Histogenese und Biologie einer Krankheit von morphologischen Befunden abzuleiten, waren Fehler unvermeidlich. Zum Beispiel bezeichnete Pinkus das von ihm beschriebene Fibroepitheliom, das heute überwiegend als Variante des Basalzellkarzinoms betrachtet wird, als »prämaligne«, weil er glaubte, das Netzwerk squamoider Zellen sei gutartig und bereite nur den Boden für die Entwicklung der bösartigen basaloiden Tumoranteile. Als Pinkus 1974 das Trichodiskom beschrieb, hielt er es für *»einen gutartigen Tumor mit Beziehungen zur Haarscheibe«* und nicht für einen Tumor des Follikelmantels. Und als er die Alopecia mucinosa beschrieb, die inzwischen als Variante der Mykosis fungoides gilt, glaubte er *»an eine entzündliche oder genauer: eine infektiöse Ätiologie.«*

Trotz solcher Fehleinschätzungen waren die Ideen von Hermann Pinkus interessant und stimulierend, und dies nicht nur im Hinblick auf spezifische Dermatosen, sondern auch in Bezug auf allgemeine Fragestellungen. Eines seiner wichtigsten Anliegen war die strikte Unterscheidung von Beobachtung und Interpretation. *»Der Histopathologe interpretiert ständig, was er sieht, und allzu oft unbewusst. Seine Fähigkeit zur Interpretation ist lobens-*



wert, aber er verdient Tadel, wenn er sich der scharfen Grenze zwischen Beschreibung und Interpretation nicht bewusst ist. … Lasst uns streng unterscheiden zwischen der Beschreibung dessen, was wir sehen, und der Interpretation, was es bedeutet. Würde dieser Grundsatz befolgt, könnten viele Kontroversen beigelegt und die Fülle medizinischer Literatur erheblich reduziert werden.« Pinkus wies auch immer wieder auf die Notwendigkeit hin, bei der Betrachtung zweidimensionaler Schnittpräparate die dritte und vierte Dimension in Rechnung zu stellen: *»Der Student muss sich darüber bewusst sein, dass er nur einen vorübergehenden Moment des pathologischen Prozesses sieht, der fixiert und dann in dünne Scheiben zerschnitten wurde, von denen jede nur einen Teil dessen darstellen mag, was eigentlich im Biopsat enthalten war. Er muss lernen, das, was er sieht, zu interpretieren in der dritten Dimension des Raumes und der vierten Dimension der Zeit.«*

In diesen Zitaten offenbaren sich Neigung und Befähigung von Hermann Pinkus zur akademischen Lehre. So akzeptierte er 1943 das Angebot des Leiters der Hautklinik der Wayne State University School of Medicine in Detroit, Loren Shaffer, eine Teilzeit-Professur zu übernehmen, und wurde 1960 zum Nachfolger Shaffers gewählt. Unter der Leitung von Hermann Pinkus wurden an der Hautklinik in Detroit neue Forschungsschwerpunkte etabliert und das Ausbildungsprogramm erweitert, unter anderem durch systematischen Unterricht auf den Gebieten der Grundlagenforschung, Mykologie und Dermatohistopathologie. Zu Pinkus' zahlreichen Schülern zählen unter anderem Herschel S. Zackheim, der vornehmlich über kutane Lymphome arbeitete, der Japaner Yutaka Mishima, der sich in der Melanomforschung einen Namen machte, und Amir H. Mehregan, der zu Pinkus' engstem Mitarbeiter wurde.

Der Einfluss von Pinkus reichte aber weit über seine unmittelbaren Schüler hinaus. Im Jahre 1985 schrieb A. Bernard Ackerman: *»Hermann Pinkus wurde mein Idol in der Dermatopathologie und blieb es bis zu seinem Tode. Obwohl ich formal nicht zu seinen Schülern zähle, war der Einfluss seiner Ideen auf mich so groß, dass ich ihn immer als einen meiner wichtigsten Lehrer erachte.«* Ackerman erklärte weiter: *»Hermann Pinkus … versinnbildlichte, was ein Professor sein sollte: würdevoll, gelassen, selbstbewusst, durch und durch kompetent und erfüllt von einer wichtigen Botschaft, die es zu vermitteln gilt. … Was war für mich das Besondere an Pinkus als Person und als Professor? Da war zum einen sein bemerkenswerter Enthusiasmus für das Leben und die Dermatopathologie. Er liebte beides und zeigte dies in Gesprächen, Vorlesungen und Publikationen. Dieser Enthusiasmus … war ansteckend, und es war kaum möglich, mit Hermann Pinkus zusammen zu sein, ohne von seinem Wesen beeinflusst zu werden. … Hinzu kam Hermanns Respekt für Kollegen im Allgemeinen und für jüngere im Besonderen. … Er war außerordentlich großzügig und instruktiv, nie gönnerhaft und pedantisch. Und seine Lehrweise war so effektiv, dass die Botschaften hängen blieben.«*

Seine pädagogischen Qualitäten befähigten Pinkus, einen grundlegenden Wandel in der Praxis der Dermatohistopathologie einzuleiten. Zwar waren die histopathologischen Merkmale der meisten Hautkrankheiten in den 50er und 60er Jahren bereits gut bekannt, doch blieb die praktische Diagnostik subjektiv und unzuverlässig, weil das durch jahrzehntelange Studien angehäufte Wissen nicht geordnet war und sich dem Zugriff entzog. Wallace H. Clark and Richard Reed beschrieben die Praxis der Dermatohistopathologie 1973 in folgenden Worten: *»Die meisten Pathologen zeigen nur wenig Interesse an der Hautpathologie, bis sie … auf einen Einsendezettel stoßen, auf dem sie gebeten werden, eine Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta auszuschließen. Die Reaktion der meisten Pathologen auf eine solche Situation besteht darin, schnell eine der exzellenten Monographien zur Hautpathologie durchzublättern, um ein Bild mit einem Namen zu finden, das dem des aktuellen Schnittes entspricht.«*

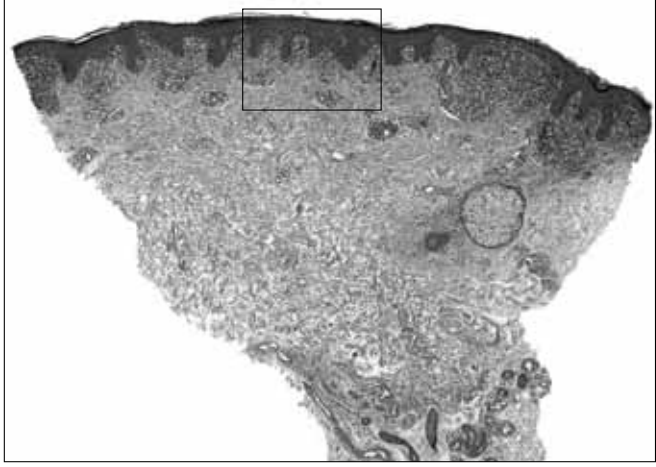
Angesichts dieses Umgangs mit diagnostischen Problemen war es nicht verwunderlich, dass die »Diagnose« bei den meisten entzündlichen Dermatosen »chronische unspezifische Dermatitis« hieß. In den 60er Jahren machte sich Hermann Pinkus daran, diesen Zustand zu ändern, indem er einen »Führer« für das Gebiet entwickelte. Er publizierte diesen »Guide to Dermatohistopathology« 1969 zusammen mit seinem Schüler Amir H. Mehregan, der viele Abbildungen und ein Kapitel zur histologischen Technik beisteuerte. Der »Guide to Dermatohistopathology« war das erste Buch in der Geschichte der Dermatopathologie, in dem es nicht vornehmlich um die Biologie und Histogenese von Hautkrankheiten, sondern um deren Erkennung ging. Erkrankungen wurden nebeneinander gestellt, weil sie histopathologisch miteinander verwechselt werden konnten, wie etwa Morbus Darier, Morbus Hailey-Hailey und Pemphigus vulgaris – biologische Erwägungen spielten dabei keine Rolle. Pinkus regte außerdem eine Methode für die Untersuchung von Hautbiopsien an. Er empfahl, *»erst festzustellen, ob der Schnitt einen Tumor oder einen entzündlichen Prozess zeigt und ob vor allem die Epidermis oder die Dermis betroffen sind. …Entzündliche Veränderungen können oft ohne große Mühe in zwei Gruppen unterteilt werden. Auf die papilläre Dermis beschränkte Veränderungen sprechen für nicht-granulomatöse Prozesse, während bei granulomatösen Entzündungen fast immer auch die retikuläre Dermis betroffen ist.«* Demzufolge wurden entzündliche Dermatosen in »oberflächliche« und »tiefe« unterteilt und diese wieder in Krankheiten mit einem »ekzematösen«, »psoriasiformen« oder »lichenoiden« Reaktionsmuster, »vesikuläre und bullöse Dermatosen«, »entzündliche Viruskrankheiten« und so weiter. Die Klassifikation von Pinkus war inkonsistent, da sie auf unterschiedlichen Säulen wie Morphologie und Ätiologie beruhte, stellte aber trotzdem einen großen Fortschritt dar und legte den Grundstein für die systematische Analyse histopathologischer Veränderungen, wie sie im weiteren Verlauf von A. Bernard Ackerman vorangetrieben wurde. Mit dem Buch von Hermann Pinkus begann in der Dermatohistopathologie eine neue Ära: die Ära der analytischen, anstelle der rein deskriptiven, Dermatohistopathologie.

Pinkus war außerdem Gründungsmitglied der American Society of Derma-

topathology, bei deren Treffen er über Jahre hinweg zu den aktivsten Teilnehmern zählte, und steuerte Kapitel zu mehreren Lehrbüchern bei, darunter ein Kapitel über die Anatomie und Embryologie der Haut für das Ergänzungswerk zu Jadassohns Handbuch. Er war Präsident der Society for Investigative Dermatology und der American Society of Dermatopathology und Vize-Präsident der American Academy of Dermatology und der American Dermatological Society. Zu den zahlreichen Auszeichnungen, die Pinkus erhielt, zählte unter anderem die Herxheimer-Medaille der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Trotz all seiner Verdienste und Erfolge blieb Pinkus äußerst bescheiden. Als er 1976 die Ehrendoktorwürde der Universität Glasgow erhielt, hieß es in der Laudatio, *»außer dass er einer der wenigen Akademiker ist, die ihr Fachgebiet im eigentlichen Sinne des Wortes verkörpern, besteht das größte Talent von Pinkus vielleicht darin, sein eigenes Licht unter den Scheffel zu stellen.«*

Die Bescheidenheit gehörte zu Pinkus ebenso wie die Reserviertheit und professorale Würde. Pinkus lächelte selten; er war ernst und nahm sich selber ernst. Seine mit breitem deutschen Akzent vorgebrachten Redebeiträge waren sachlich und bestimmt; Pinkus war überzeugt von sich selbst und von dem, was er zu sagen hatte. Um so auffälliger war in den letzten Jahren seines Lebens auf Kongressen, die er nach wie vor besuchte, seine zunehmende Orientierungslosigkeit, die Folge einer rasch fortschreitenden Alzheimer'schen Krankheit war.

Hermann Pinkus starb am 18. Mai 1985. Er zählte zu den bedeutendsten Dermatologen der Nachkriegszeit und trug dazu bei, dass der Name Pinkus in der Geschichte der Dermatologie einen herausragenden Platz einnimmt. In dieser Geschichte gibt es viele berühmte Väter und Söhne, wie zum Beispiel Ferdinand und Hans Hebra, Samuel und Max Jessner, Filipp Josef Pick und Walter Pick, und Joseph und Werner Jadassohn. Wenn man die Verdienste von Vater und Sohn gemeinsam berücksichtigt, hat wahrscheinlich kein Paar mehr zur Entwicklung der Dermatologie beigetragen als Felix and Hermann Pinkus.



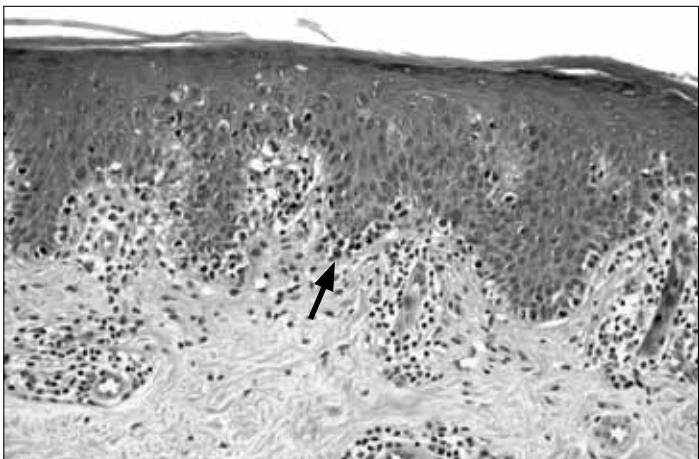
► *Mycosis fungoides im Patch-Stadium: Psoriasiforme Epidermishyperplasie in Assoziation mit einem oberflächlichen, schütter lichenoiden Lymphozyteninfiltrat, das fokal auf die basalen Epidermislagen übergreift.*

Das ist es!

Es handelt sich um eine Mycosis fungoides, und es gibt keine Differenzialdiagnose! Keine andere Dermatose geht mit so ausgedehnten, großen, scharf begrenzten, monomorphen Plaques einher. Das klinische Bild ist so unverwechselbar, dass jeder Anfänger in der Dermatologie die Diagnose stellen könnte.

Aber wird die Diagnose gestellt? Heute schon, aber noch vor 20 Jahren hätte man sich nicht sicher sein können. Damals waren histopathologische Veränderungen wie ein schütter lichenoides Infiltrat, vergröberte Kollagenfasern im Stratum papillare, aufgereihte Lymphozyten in der Basalzellschicht und viele Lymphozyten in der Epidermis bei nur geringer Spongiose noch nicht allgemein als charakteristische Merkmale der Mycosis fungoides akzeptiert; von vielen Histopathologen wurde die Diagnose einer Mycosis fungoides vom Vorliegen grober Kernatypien oder »Pautrier'scher Mikroabszesse« abhängig gemacht. Da diese Veränderungen insgesamt selten und oft erst im Tumorstadium nachweisbar sind, wurde selbst bei Vorliegen aller anderen histopathologischen Zeichen einer Mycosis fungoides häufig keine Diagnose gestellt, sondern die Empfehlung gegeben, im Rahmen einer Verlaufsbeobachtung weitere Biopsien zur Sicherung der Diagnose vorzunehmen. Und weil sich die Kliniker oft dem Urteil des Histopathologen anschlossen, wurde am Ende selbst bei einem unverwechselbaren klinischen Bild von einem »Casus pro diagnosi« oder allenfalls einem »Prämykosid« gesprochen.

Inzwischen ist dies anders, doch einige Schatten der Vergangenheit reichen bis in die heutige Zeit. Zu diesen Altlasten zählen die Angaben zur Prognose der Mycosis fungoides in deutschsprachigen Lehrbüchern. So heißt es in der 2005 erschienen 5. Auflage des Lehrbuchs von Braun-Falco, *»wenn die Diagnose histologisch gesichert ist, liegt die durchschnittliche Überlebenszeit bei 5 Jahren,«* und in der ein Jahr zuvor erschienenen 2. Auflage des Lehrbuchs von Fritsch wird sogar behauptet, dass *»die mittlere Überlebenszeit (ohne Behandlung) vom Zeitpunkt der histologischen Diagnosestellung weniger als 5 Jahre«* betrage. Insofern muss man, wenn man eine Mycosis fungoides im Patch-Stadium diagnostiziert, seine Patienten, um sie nicht unnötig zu berunruhigen, ausdrücklich davor warnen, eines der großen deutschen Lehrbücher der Dermatologie zur Hand zu nehmen.



► *Die Lymphozyten sind in der Basalzellschicht aufgereiht und teilweise größer als die in der Dermis (Pfeil). Auch ohne grobe Kernatypien und »Pautrier'sche Mikroabszesse« ist der Befund diagnostisch für eine Mycosis fungoides.*

Dermatologie – einmal anders

Alopecia mucinosa – eine Variante der Mycosis fungoides

Die Alopecia mucinosa ist eine Variante der Mycosis fungoides! So einfach ist das, und so zwanglos verflüchtigt sich die Konfusion, die sich im Laufe der Jahrzehnte um dieses Krankheitsbild aufgebaut hat.

Als Hermann Pinkus 1957 den Begriff Alopecia mucinosa prägte, glaubte er an eine virale Genese der Erkrankung und hob ihren gutartigen Verlauf hervor. Die von ihm beschriebenen Patienten wiesen einen oder wenige haarlose Plaques im Gesicht, am behaarten Kopf oder an den Armen auf. Die Veränderungen bildeten sich unter einer oberflächlichen Röntgen-Bestrahlung zurück; in einem Fall kam es zu einer Spontanremission. Pinkus benannte die Erkrankung nach ihren zwei auffälligsten Attributen, der Alopezie und einer Akkumulation von Muzin in Haarfollikeln (Arch Dermatol 1957; 76: 419–426).

Da die Alopezie nur bei Befall von Regionen mit Terminalbehaarung im Vordergrund stand, schlug Stephania Jablonska zwei Jahre später die Bezeichnung Mucinosis follicularis vor, die bis heute weit verbreitet ist (Hautarzt 1959; 10: 27–32). Dies ist deshalb verwirrend, weil eine follikuläre Muzinose nicht nur bei der Alopecia mucinosa beobachtet wird, sondern als unspezifische histopathologische Veränderung auch bei anderen Erkrankungen, vom Lichen planus über die Sarkoidose bis hin zu Arthropodenreaktionen. Die Verwendung des gleichen Begriffes für zwei völlig unterschiedliche Phänomene, ein definiertes klinisch-histopathologisches Krankheitsbild und ein unspezifisches histopathologisches Reaktionsmuster, ist mindestens ebenso schädlich wie das in der Dermatologie so oft beklagte Ausufern von Synonymen.

Der erste, der auf das Vorkommen einer follikulären Muzinose bei unterschiedlichen Krankheiten hinwies, war Otto Braun-Falco. Nur wenige Monate nach Erscheinen des Artikels von Hermann Pinkus ging Braun-Falco vornehmlich auf das Auftreten der follikulären Muzinose bei der Mycosis fungoides ein und glaubte, zwei Varianten unterscheiden zu können, eine *»primäre oder idiopathische Form«* mit einem oder wenigen münzartigen Herden und gutartigem Verlauf, der von Pinkus geschilderten Alopecia mucinosa entsprechend, und eine *»sekundäre oder symptomatische«* Form, die vor allem bei Patienten mit Mycosis fungoides beobachtet werde (Dermatol Wschr 1957; 136: 1289–1303).

Diese Unterscheidung zwischen einer gutartigen idiopathischen und einer bösartigen, mit der Mycosis fungoides assoziierten Form der follikulären Muzinose wurde rasch akzeptiert, obwohl eine morphologische Abgrenzung nicht gelang. Eine sichere Zuordnung war nur dann möglich, wenn neben

der follikulären Muzinose eindeutige klinische oder histopathologische Zeichen der Mycosis fungoides vorlagen, wie ulzerierte Tumoren oder »Pautrier'sche Mikroabszesse«. Da solch fortgeschrittene Fälle vor allem bei älteren Patienten beobachtet wurden, entwickelte sich das Lebensalter zum entscheidenden Kriterium für die Abgrenzung der beiden Formen. Hermann Pinkus wies auf *»eine merkwürdige Bruchstelle um das Alter von 40 Jahren«* hin (Arch Dermatol 1983; 119: 698–699) und erklärte die Pathogenese wie folgt: *»Die follikuläre Muzinose wird möglicherweise durch ein Virus verursacht, das die Zellen der Follikelscheide befällt und ihren Metabolismus ändert … Junge Menschen sind in der Lage, Immunität zu entwickeln, wie sie dies auch gegenüber Warzen- und Molluscum-Viren tun. … Bei älteren Menschen entwickelt sich manchmal keine ausreichende Immunität, und die anhaltende Stimulierung des retikuloendothelialen Systems führt allmählich zum Lymphom«* (Dermatologica 1964; 129: 266–270).

Andere Autoren bestritten einen solchen Übergang und betrachteten die Alopecia mucinosa und die Mycosis fungoides mit follikulärer Muzinose als grundsätzlich verschiedene Erkrankungen. In dieser Weise werden die Krankheitsbilder auch in den aktuellen Lehrbüchern der Dermatologie dargestellt. In der neuesten Ausgabe des Lehrbuchs von Braun-Falco wird die follikuläre Muzinansammlung als *»sekundäres Phänomen«* bezeichnet, verursacht durch eine *»lymphozytäre Proliferation«*, bei der es sich *»überwiegend … um ein kutanes T-Zell-Lymphom vom Typ der Mycosis fungoides, zum kleineren Teil um ein reaktiv-entzündliches Geschehen«* handele. Im Lehrbuch von Fritsch heißt es: *»Man unterscheidet eine idiopathische und eine symptomatische Mucinosis follicularis. Erstere tritt meist bei jungen Erwachsenen auf; die Läsionen sind selbstlimitiert (Spontanheilung nach Monaten bis Jahren). Klinisch bestehen fließende Übergänge zur Pityriasis alba. … Die symptomatische Mucinosis follicularis ist mit Lymphomen, meist Mycosis fungoides, assoziiert: Hier sind die Plaques meist generalisiert; histologisch finden sich auch die Infiltrate des Lymphoms.«*

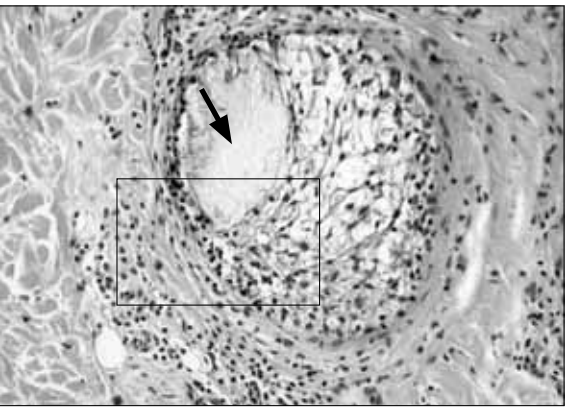
Und nun soll plötzlich alles anders sein – die Alopecia mucinosa eine Variante der Mycosis fungoides? Wie kommt es zu diesem Sinneswandel? Wie so oft spielten mehrere Gründe eine Rolle. Der wichtigste war, dass sich das Bild der Mycosis fungoides in den letzten Jahren verändert hat. Zwar wird in deutschsprachigen Lehrbüchern immer noch behauptet, bei der Mycosis fungoides liege vom Zeitpunkt der histopathologischen Diagnosestellung an *»die durchschnittliche Überlebenszeit bei 5 Jahren«* (Braun-Falco 2005) oder betrage sogar *»weniger als 5 Jahre«* (Fritsch 2004), doch ist dies nur der verzögerten Übernahme neuer Erkenntnisse zuzuschreiben. Heute wird die Mycosis fungoides in einem viel früheren Stadium diagnostiziert als noch vor 20 Jahren, Erkrankungen wie die Parapsoriasis en plaques werden zum Spektrum der Mycosis fungoides gerechnet, und die Erkenntnis hat sich durchgesetzt, dass die meisten Patienten mit Mycosis fungoides über Jahrzehnte hinweg Patches oder flache Plaques aufweisen, ohne dass es zur Entwicklung von Tumoren oder zu einer klinisch manifesten Beteiligung von Lymphknoten oder inneren Organen kommt. Demzufolge heißt es in der WHO-Klassifikation für maligne Lymphome aus dem Jahre 2001, dass *»Patienten mit limitierter Erkrankung generell eine exzellente Prognose mit einer der Normalbevölkerung ähnlichen Überlebenszeit haben.«*

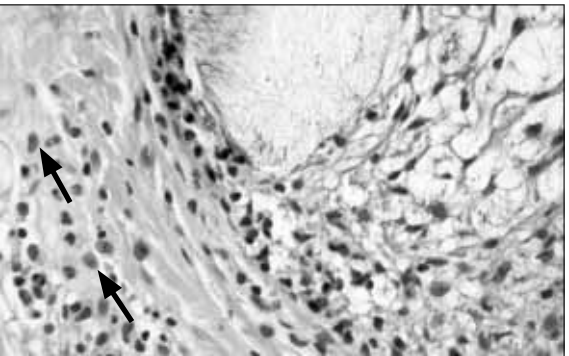
Außerdem wurde festgestellt, dass die neoplastischen Lymphozyten der Mycosis fungoides vornehmlich das Adnexepithel infiltrieren können, dass also kein Epidermotropismus, sondern ein Syringo- oder Follikulotropismus vorliegen. In einer Studie an 104 Patienten mit Mycosis fungoides wurde ein deutlicher Follikulotropismus in 57 % und eine follikuläre Muzinose in 8 % der Fälle verzeichnet (J Cutan Pathol 2000; 27: 406–409). Bei Vorliegen eines Follikulotropismus wechselt der Muzingehalt betroffener Follikel stark, selbst bei Biopsien vom gleichen Patienten. Die Muzinakkumulation stellt offenbar nur ein sekundäres Phänomen dar, das durch die den Follikel infiltrierenden Lymphozyten ausgelöst wird, und ist für den eigentlichen Krankheitsprozess und seine Diagnose von untergeordneter Bedeutung. Aus diesem Grunde wurde vorgeschlagen, solche Fälle nicht als Mycosis fungoides mit follikulärer Muzinose, sondern schlicht als follikuläre Mycosis fungoides zu bezeichnen (Arch Dermatol 2002; 138: 191–198).

▼ *Follikuläre Mycosis fungoides mit Mucinosis follicularis: Muzinvermehrung in allen Haarfollikeln, von den Infundibula bis in der Follikelstamm reichend. Die Epidermis ist nicht verändert. Das Lymphozyteninfiltrat in und um Haarfollikel ist nur mäßig stark. Befunde wie diese wurden früher als »Alopecia mucinosa« von der Mycosis fungoides abgegrenzt.*

▼▼ *Die Epithelzellen werden durch die Muzineinlagerung auseinandergedrängt und stehen teilweise nur noch über schmale Zytoplasmaausläufer miteinander in Verbindung. Die interzellulären Verbindungen sind fokal rupturiert, wodurch ein kleiner »Muzinsee« entstanden ist (Pfeil).*

▼▼▼ *Zahlreiche Lymphozyten innerhalb des Follikelepithels. Perifollikulär sieht man Lymphozyten und einige eosinophile Granulozyten (Pfeile). Die Beteiligung Eosinophiler galt früher als Kriterium, um eine »idiopathische Alopecia mucinosa« von der Mycosis fungoides mit follikulärer Muzinose abzugerenzen.*



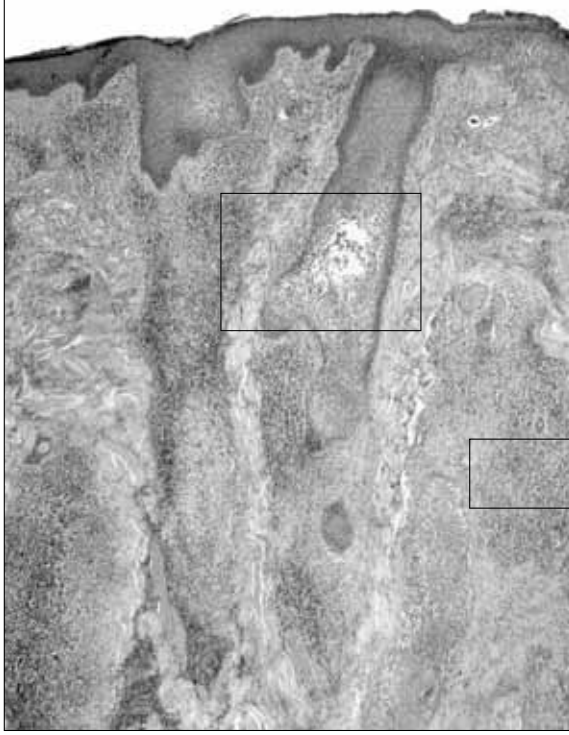


Einen weiteren Grund für die Neubewertung der Alopecia mucinosa lieferten molekulare Untersuchungen. Nachdem noch Ende der 90er Jahre behauptet worden war, ein monoklonales Rearrangement des T-Zell-Rezeptors sei in den meisten Fällen von Mycosis fungoides mit follikulärer Muzinose nachweisbar, nicht jedoch bei der Alopecia mucinosa, erwies sich in weiteren Studien, dass eine Differenzierung beider Krankheitsbilder durch Klonalitätsuntersuchungen nicht möglich war: von verschiedenen Untersuchern wurde bei etwa der Hälfte der Fälle von follikulärer Muzinose ein monoklonales Infiltrat festgestellt, unabhängig davon, ob weitere Zeichen einer Mycosis fungoides vorlagen oder nicht (Arch Dermatol 2002; 138: 182–189).

Der vierte Grund für die Neubewertung der Alopecia mucinosa war unspektakulär, aber überfällig, unterschätzt, aber wirkungsvoll, nämlich eine sorgfältige Analyse der gesamten verfügbaren Literatur (Am J Dermatopathol 2004; 26: 33–52). Diese Analyse machte deutlich, dass viele früher als »idiopathische« Alopecia mucinosa bezeichnete Fälle deutliche Zeichen einer Mycosis fungoides aufwiesen. Dass die Diagnose damals nicht gestellt wurde, lag zum Teil an den noch unzureichenden Kriterien für die histopathologische Diagnose der Mycosis fungoides, die erst Ende der 70er Jahre besser herausgearbeitet wurden. Aber selbst bei Vorliegen ulzerierter Tumoren wurde von einigen Autoren nicht eine Mycosis fungoides, sondern eine Alopecia mucinosa diagnostiziert, sobald Muzin in Haarfollikeln nachweisbar war. Bei unvoreingenommener Betrachtung hätte man schon damals die richtige Diagnose stellen müssen, und die verwirrende Unterscheidung einer gutartigen »idiopathischen« und einer bösartigen »symptomatischen« Variante der follikulären Muzinose hätte sich gar nicht erst durchgesetzt.

Auch der angeblich gutartige Verlauf der Alopecia mucinosa erwies sich als trügerisch. Zwar wurden durch Radiotherapie in der Regel Remissionen erzielt, wie dies bereits Hermann Pinkus in seiner Originalarbeit hervorhob, doch je länger die Nachbeobachtungszeiten waren, desto häufiger wurden Rezidive verzeichnet. Manche Patienten, die zunächst als Beispiele einer Alopecia mucinosa beschrieben worden waren, starben im weiteren Verlauf an Komplikationen einer Mycosis fungoides. Auch retrospektiv wiesen diese Patienten keine Besonderheiten auf, die auf den späteren deletären Verlauf hätten schließen lassen können. Weitere Kriterien, die für die Abgrenzung »idiopathischer« und »symptomatischer« Formen herangezogen wurden, wie die geringere Zahl der Efflureszenzen und das jüngere Alter bei der »idiopathischen« Alopecia mucinosa, erwiesen sich als unhaltbar, nachdem zunehmend über Fälle von Mycosis fungoides mit einem isolierten Herd oder mit Erstmanifestation im Kindesalter berichtet wurde. All diese Überlegungen führten Cerroni et al. 2002 zu dem Schluss, dass *»die idiopathische follikuläre Muzinose eine Form des lokalisierten kutanen T-Zell-Lymphoms darstellt«* und dass *»idiopathische und Lymphom-assoziierte Mucinosis follicularis … unterschiedliche Namen für eine einzige Erkrankung mit einem variablen Spektrum klinisch-pathologischer Manifestationen«* sind (Arch Dermatol 2002; 138: 182–189).

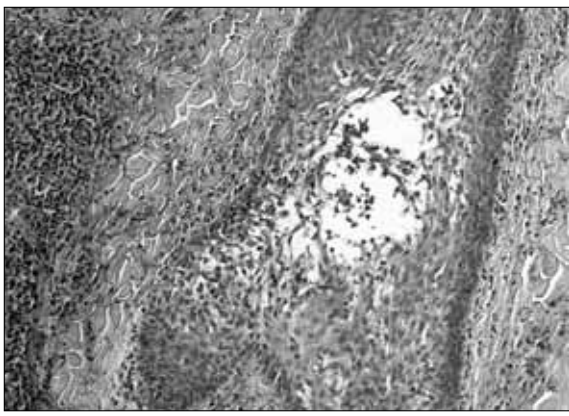
Cerroni et al. waren nicht die ersten, die diese Überlegung aussprachen. Schon 1960 erklärten Findlay und Loewenthal, *»die Alopecia mucinosa weist Zeichen der Prämykose oder Mycosis fungoides auf, ohne dass sich unseres Wissens die irreversiblen Veränderungen entwickeln, die man bei diesen Erkrankungen erwartet«* (Dermatologica 1960; 120: 263–274). Hermann Pinkus bezeichnete die Alopecia mucinosa 1983 als *»mögliches Initialstadium der Mycosis fungoides«*, und ein Jahr später schrieb Winkelmann, die Alopecia mucinosa sei *»beim Erwachsenen so hinweisend auf eine Mycosis fungoides, dass sie oft als Hautmanifestation der Mycosis fungoides betrachtet«* werde. Es blieb jedoch bei diesen Andeutungen, für eine grundsätzliche Neubewertung der Alopecia mucinosa war die Zeit nicht reif. Erst nachdem bekannt war, dass die Mycosis fungoides in der Regel einen protrahierten, unspektakulären Verlauf nimmt, dass Patienten mit typischer Alopecia mucinosa im Laufe der Jahre oft andere Zeichen der Mycosis fungoides entwickeln, dass das Lymphozyteninfiltrat bei der Alopecia mucinosa oft mono-

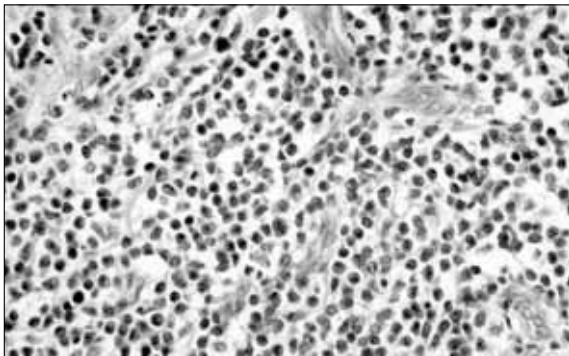


▲ *Follikuläre Mycosis fungoides mit Mucinosis follicularis: Neben der follikulären Muzinvermehrung findet sich perifollikulär ein dichtes lichenoides Lymphozyteninfiltrat, das die Follikel infiltriert und teilweise zerstört hat. Die Veränderungen entsprechen denen der Alopecia mucinosa, sind jedoch wesentlich stärker ausgeprägt.*

▼ *Follikuläre Mycosis fungoides mit Mucinosis follicularis: Zahlreiche Lymphozyten und starke Muzinvermehrung innerhalb eines Follikelinfundibulums. Durch das Muzin wurden die Epithelzellen auseinander gedrängt, bis hin zur Ruptur von Interzellularbrücken.*

▼▼ *Follikuläre Mycosis fungoides mit Mucinosis follicularis: Dem perifollikulären Infiltrat gehören viele Lymphozyten mit großen, hyperchromatischen, teilweise gekerbten Kernen an. Aufgrund dieser Kernatypien wurden Fälle wie dieser bereits vor Jahrzehnten als Mycosis fungoides klassifiziert.*





klonal und dass ein follikulotropes Infiltrat bei der Mycosis fungoides nicht selten ist, waren die Vorraussetzungen dafür geschaffen, die Alopecia mucinosa in der von Pinkus beschriebenen Form als eine der vielen Varianten der Mycosis fungoides anzuerkennen.

Eine Unterscheidung und gesonderte Benennung dieser Varianten kann unter prognostischen und therapeutischen Gesichtspunkten sinnvoll sein. Bei einigen Manifestationen, wie der kleinherdigen Parapsoriasis en plaques, ist die Prognose exzellent, bei größeren Patches und Plaques weniger gut, und bei Tumoren noch deutlich schlechter. Die Prognose hängt auch von der Ausdehnung der Veränderungen ab: bei nur wenigen Herden ist sie wesentlich günstiger als bei ausgedehntem Befall, wie dies genauso für alle anderen Neoplasien gilt. Dies erklärt den günstigen Verlauf bei Patienten mit Alopecia mucinosa, die nur wenige Herde aufweisen. Ob der präferentielle Befall der Follikel bei der Alopecia mucinosa – oder allgemeiner gesprochen: der follikulären Mycosis fungoides – eine eigenständige prognostische Bedeutung hat, ist umstritten. Einigen Autoren zufolge ist die Prognose besonders schlecht (Arch Dermatol 2002; 138: 191–198), während andere sie als besonders gut bezeichnen (Arch Dermatol 2002; 138: 182–189). Diese Widersprüche sind angesichts der dürftigen Datenlage gut verständlich; um zu brauchbaren Aussagen über die Prognose zu gelangen, sind große Studien mit langen Nachbeobachtungszeiten erforderlich.

Der wichtigste Schritt für eine sinnvolle Betreuung von Patienten ist jedoch getan: die Alopecia mucinosa gilt nicht mehr als entzündliche Dermatose, man muss nicht mehr über Beziehungen zu Krankheitsbildern wie der Pityriasis alba spekulieren und braucht keine Serienbiopsien mehr, um die Alopecia mucinosa von der Mykosis fungoides abzugrenzen oder eine »maligne Transformation« auszuschließen. Ein halbes Jahrhundert nach ihrer Beschreibung ist die Alopecia mucinosa zu Hause angekommen, im Hause der Mykosis fungoides. Was lange währt, wird gut – wenn auch nicht alles, was lange währt, gutartig ist.

Impressum

Herausgeber:
Zentrum für Dermatopathologie Freiburg

Anschrift:
Engelbergerstraße 19, 79106 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: 5.000

pink & blue erscheint 2 Mal jährlich.
Erscheinungsdatum dieser Ausgabe:
3. 11. 2005

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

► *Kleine, oberflächliche Zyste am Unterlid. Der Zysteninhalt erscheint außen klar und zentral leicht bläulich tingiert. Wegen des Fehlens sicherer Zeichen apokriner Sekretion werden solche Zysten oft als »ekkrine Zysten« bzw. »ekkrine Hidrozystome« klassifiziert.*

►► *Große, scheinbar aus mehreren Kammern bestehende tiefblaue Zyste an der Schläfe. Der Befund ist typisch für eine apokrine Zyste bzw. ein »apokrines Hidrozystom«. Da der zystische Charakter klinisch nicht immer erkennbar ist, können apokrine Zysten ein noduläres Melanom vortäuschen.*

Klinische Befunde -

In den Lehrbüchern der Dermatologie und Dermatohistopathologie wird gewöhnlich zwischen ekkrinen und apokrinen Zysten unterschieden; erstere werden auch als »ekkrines Hidrozystom«, letztere als »apokrines Hidrozystom« bezeichnet. Als Ursache wird eine Dehnung der Drüsen und ihrer Ausführungsgänge durch aufgestautes Sekret angenommen, in man-

► *Große apokrine Zyste, die die Epidermis vorwölbt und bis in die mittlere Dermis reicht. Die Zyste ist unregelmäßig begrenzt. Anschnittbedingt entsteht dadurch der Eindruck mehrerer nebeneinander gelegener Lumina.*

►► *In der Tiefe sieht man reichlich Sekret im Zystenlumen. Fokal finden sich Zeichen apokriner Sekretion (kleiner Pfeil), während die Zystenwand an anderen Stellen (wahrscheinlich durch den intraluminalen Druck) nur noch aus einer schmalen Schicht abgeflachter Epithelzellen besteht (großer Pfeil).*

► *An der Oberfläche besteht die Zystenwand aus einer schmalen Schicht abgeflachter Epithelzellen (Pfeile). Zeichen apokriner Sekretion sind hier nicht zu sehen.*

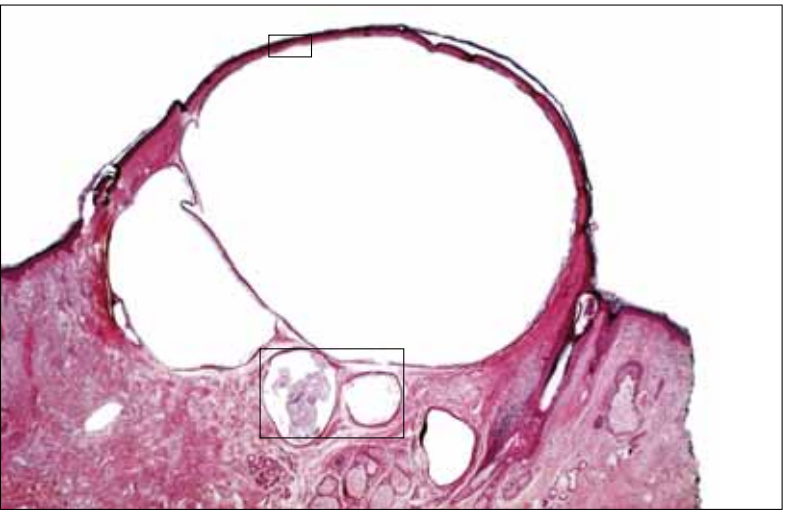
►► *Fokale Dekapitations-Sekretion (Vorwölbung und Ablösung von Zytoplasmaanteilen der Drüsenzellen) als charakteristisches Merkmal apokriner Differenzierung (Pfeile).*

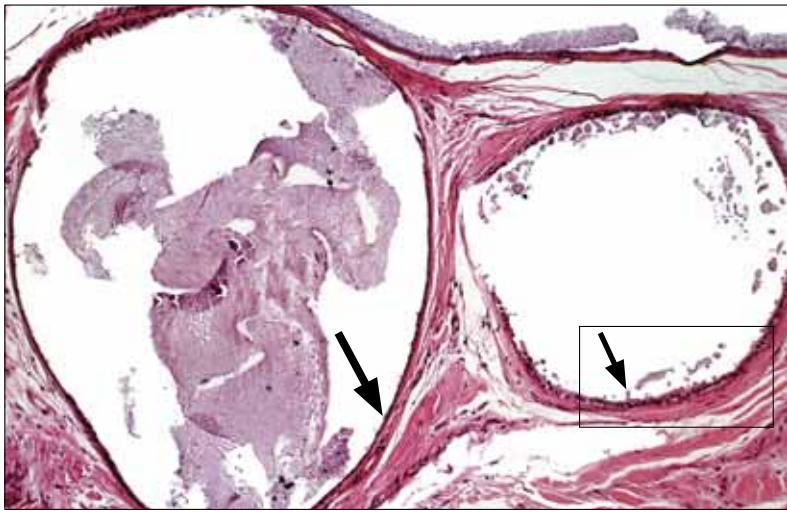
- histopathologisch erläutert

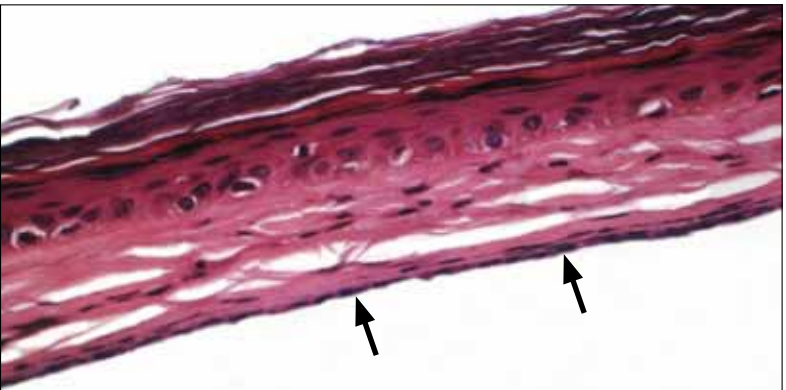
chen Fällen induziert durch eine anlagebedingte Fehlbildung oder eine echte Neoplasie von Drüsenepithel.

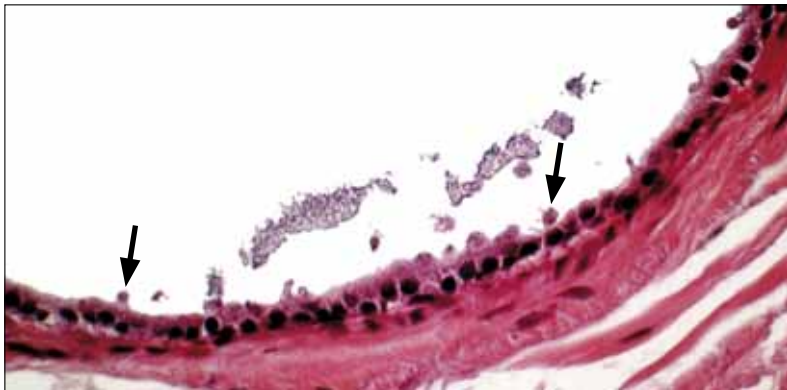
Typisch für apokrine Zysten sind fokale Zeichen der Dekapitations-Sekretion, das heißt einer Ausstülpung und Abschnürung von Zytoplasmaanteilen der Epithelzellen, die als Sekret in das Lumen übergehen. Außerdem sind apokrine Zysten unregelmäßig konfiguriert, so dass anschnittbedingt der Eindruck mehrerer nebeneinander gelegener Zysten entstehen kann. Apokrine Zysten sind recht groß, reichen tief und haben häufig einen Durchmesser von mehr als 1 Zentimeter. Demgegenüber weisen »ekkrine Zysten« einen Durchmesser von meist nur wenigen Millimetern auf, sind oberflächlich gelegen, zeigen im Anschnitt meist nur eine Zystenkammer und werden von abgeflachten Epithelzellen begrenzt, die denen des Gangepithels entsprechen sollen.

Die histopathologischen Unterschiede schlagen sich auch im klinischen Bild nieder. Ekkrine Zysten sind klein und weisen meist einen klaren oder allenfalls leicht bläulich tingierten Inhalt auf. Apokrine Zysten sind größer und häufig tief blau gefärbt. Der blaue Farbton wird auf den »Tyndall-Effekt« zurückgeführt, eine Lichtbrechung durch kolloide Substanzen, die zur Reflexion blauen Lichtes führt und mit der der Ire John Tyndall im 19. Jahrhundert als









erster die blaue Färbung des Himmels erklärte. In der Haut ist der blaue Farbton am stärksten, wenn die Lichtbrechung im Stratum reticulare erfolgt, wie dies auch durch tief gelegenes Melanin in blauen Naevi und Melanomen geschieht. Wegen ihrer Farbe können apokrine Zysten mit blauen Naevi, Melanomen oder auch pigmentierten Basalzellkarzinomen verwechselt werden.

Die klinischen und histopathologischen Unterschiede haben dazu geführt, dass ekkrine und apokrine Zysten in der Regel scharf voneinander abgegrenzt werden. Dem ist entgegen zu halten, dass die oberflächlichen Anteile apokriner Zysten von ekkrinen Zysten nicht zu unterscheiden sind. Dies ist nicht verwunderlich, denn das Epithel der Ausführungsgänge ist bei beiden Zystenarten gleich. Zudem können sekretorische Epitheltanteile durch den Druck des aufgestauten Sekretes so verändert werden, dass sie morphologisch dem Gangepithel gleichen. Zeichen der Dekapitations-Sekretion finden sich bei apokrinen Zysten oft nur in den tiefer gelegenen Zystenanteilen; dies zeigt, dass oberflächliche Zysten ohne Zeichen der Dekapitations-Sekretion nicht automatisch als ekkrine Zysten gelten dürfen.

Wahrscheinlich sind »ekkrine Zysten« nichts anderes als kleine, oberflächliche Ausgaben apokriner Zysten, deren Wand überwiegend vom Epithel des Drüsenausführungsganges gebildet wird. Wegen der oberflächlichen Lage erscheint der Inhalt der Zysten klar oder nur leicht bläulich tingiert. Bei tieferer Lage sind die Zysten zunehmend größer und unregelmäßig begrenzt, so dass sie oft aus mehreren Kammern zu bestehen scheinen. In den unteren Anteilen findet sich sekretorisches Epithel, das in den meisten Fällen zumindest fokal noch Zeichen der Dekapitations-Sekretion aufweist. Die tiefe Lage des Sekretes im Zystenlumen ist für die dunkelblaue Farbe dieser Zysten verantwortlich.

Besuchen Sie uns im Internet!

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

www.zdpf.de