pink & blue

Zeitschrift des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg

Nr. 21 I 2006

Eine Karte mehr

Inhalt

Zu diesem Heft 1 Was ist das? 2 Bunt gemischt 2 Der besondere Fall: »*Spitzoides* « *Melanom im Jugendalter* 6 Für Sie referiert 9 Memories: »*Descriptions des Maladies de la Peau* « – *200 Jahre* 10 Bilderbuch der Biopsie 14 Klinische Befunde – histopathologisch erläutert 15 Das ist es! 16 Dermatologie einmal anders: *Molekulare Melanomdiagnostik* 17

Beim Pokern kann »eine Karte mehr« alles ändern. Sie kann entscheiden über Sieg oder Niederlage, Gewinn oder Verlust. Dabei hat die »eine Karte mehr« für sich allein genommen keinen Wert. Sie gewinnt ihren Wert erst im Zusammenhang mit den anderen Karten. Manchmal hat man bereits ein gutes Blatt auf der Hand, das durch »eine Karte mehr« weiter verbessert wird, indem zum Beispiel aus zwei Pärchen ein Full House wird. In anderen Fällen wird ein zuvor wertloses Blatt durch »eine Karte mehr« in ein hervorragendes verwandelt, indem aus einer unterbrochenen Kartenfolge eine Straße wird. In den meisten Fällen bringt die zusätzliche Karte keine Verbesserung. Dennoch muss ein Pokerspieler schon ein sehr starkes Blatt auf der Hand haben, wenn er auf die »eine Karte mehr« verzichtet.

In der medizinischen Diagnostik geht es ganz ähnlich zu. Man hat eine Reihe von Befunden zusammengetragen, fordert aber noch eine weitere Untersuchung an, um das Blatt, das man auf der Hand hat, zu verbessern, die Diagnose weiter abzusichern. Manchmal tut man dies nur, um aus zwei Pärchen ein Full House zu machen. Spricht zum Beispiel das klinische Bild für ein Erythema chronicum migrans und zeigt sich histopathologisch ein

Was ist das ?

superfizielles und tiefes perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat, kann man sich der Diagnose bereits ziemlich sicher sein, diese Sicherheit durch den Nachweis von Borrelien mittels Polymerase-Kettenreaktion aber noch weiter erhöhen. Dies wird man vor allem dann tun, wenn man befürchtet, dass der Gegner blufft, wenn es Differenzialdiagnosen gibt, die man nicht ausschließen kann, oder besondere Umstände Zweifel an der Diagnose einer Borreliose wecken, wie zum Beispiel eine negative Borrelien-Serologie oder eine erfolglose Antibiotika-Therapie. Manchmal wird durch die zusätzliche Untersuchung ein wertloses Blatt zur Straße, indem ein neuer Befund plötzlich alle anderen Befunde erklärt. In jedem Fall ist die zusätzliche Untersuchung aber nur ein Teil des Blattes, der seinen Wert erst im Zusammenhang mit den anderen Karten gewinnt.

Ein Pokerspiel hat 52 Karten. Mindestens ebenso viele Karten umfasst das Arsenal der medizinischen Diagnostik, von der Anamnese über unterschiedliche Techniken der klinischen Untersuchung, Blutuntersuchungen, bildgebende Diagnoseverfahren und die Elektrokardio-, myo- und -enzephalographie bis hin zur histopathologischen, immunhistochemischen und molekularen Diagnostik. Im Unterschied zum Poker sind die Diagnosekarten nicht zufällig verteilt. Manche gehören zu fast jedem Blatt, andere nimmt man nur selten und meist zuletzt auf die Hand. Zudem erfolgt die Aufnahme der letzten Karten nicht zufällig, sondern gezielt, was die Chance auf eine Verbesserung des Blattes erheblich steigert. Die letzten Karten sind meist die, die besonders aufwändig und teuer sind.

In der histopathologischen Diagnostik gehören mit Hämatoxylin und Eosin gefärbte Schnitte praktisch zu jedem Blatt. Diese Schnitte können nach verschiedenen Kriterien beurteilt werden und ermöglichen in der Regel eine eindeutige Diagnose. Mit anderen Worten hat man bereits vier Asse auf der Hand. Wenn dies nicht der Fall ist, werden weitere Karten aufgenommen, wie zum Beispiel zusätzliche histochemische und immunhistochemische Färbungen. Die letzte Karte, die das Blatt im Falle von Zweifeln ergänzen kann, ist die molekulare Diagnostik. Sie ist nur selten erforderlich, führt oft nicht weiter und ist nur im Zusammenhang mit allen anderen Karten verwertbar. Dennoch wird sie immer häufiger gezogen, da sie die Chance auf eine spezifische Diagnose erheblich verbessern kann. Dies gilt nicht nur für den Nachweis von Krankheitserregern, wie humanen Papillomviren oder Borrelien, sondern in zunehmendem Maße auch für Neoplasien. Mehr über diese letzte Karte in der Diagnostik des malignen Melanoms erfahren Sie in unseren Rubriken »Der besondere Fall« und »Dermatologie – einmal anders«.

Bunt gemischt

»**Eine Karte mehr**« bringt nicht nur Vorteile im Pokerspiel und in der medizinischen Diagnostik, sondern auch im **Zentrum für Dermatopathologie**.

Bisher standen für die ärztliche Tätigkeit mit Carlos Diaz und Susanna Borghi sowie Imke und Wolfgang Weyers zwei Pärchen zur Verfügung – kein schlechtes Blatt, aber natürlich verbesserungsfähig. Um aus den beiden Pärchen ein Full House zu machen, haben wir eine weitere Karte aufgenommen. Diese Karte kommt von der Universitäts-Hautklinik Marburg und heißt Stefan Hörster.

Neu im Zentrum für Dermatopathologie:
► Stefan Hörster
►► Regina Baumgartner

► *Eine würdige Bühne für die 14. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie (ADH): der Kaisersaal in Erfurt.*

Stefan Hörster hat in Marburg Medizin studiert und promovierte dort 1997 mit einer Arbeit über »Nociception und Mikrozirkulation in humaner Haut«. Ab 1998 war er als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Marburger Hautklinik tätig, wo er seit etwa anderthalb Jahren Oberarztfunktionen wahrnahm. Unter anderem betreute er die Poliklinik sowie die Spezialsprechstunden für Psoriasis und Autoimmundermatosen. Schwerpunktmäßig beschäftigte er sich jedoch mit der Dermatohistopathologie. Seine Ausbildung auf diesem Gebiet erhielt er teils in Marburg, teils im Rahmen von Studienaufenthalten an der Universitäts-Hautklinik Graz und an der University of California in San Francisco. Seit Jahren ist Stefan Hörster aktives Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und seit 2004 Leiter des Dermatohistologischen Labors der Marburger Hautklinik. Diese Erfahrungen machen Stefan Hörster sofort zu einer wertvollen fünften Karte im ärztlichen Pokerblatt des Zentrums für Dermatopathologie.

Beim Pokern ist nach der fünften Karte Schluss; wer eine neue Karte aufnehmen will, muss zunächst eine alte abgeben. Im Leben ist dies anders: man kann sein Blatt durch weitere Karten ergänzen, und auch dies haben wir getan. Vom Institut für Pathologie der St. Vincentius-Kliniken in Karlsruhe ist **Regina Baumgartner** zu uns gestoßen, frisch gebackene Fachärztin für Pathologie. Regina Baumgartner hat in Freiburg Medizin studiert und promovierte 1999 mit einer Dissertation zum Thema »Farbmetrische Untersuchungen an intra- und subkutanen Blutungen«. Anschließend arbeitete sie ein halbes Jahr an der Schule der Psychiatrie Emmendingen, einem Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Freiburg, wo sie auch Unterricht in den Grundlagen der Dermatopathologie erteilte. Im Jahr 2000 begann sie ihre Ausbildung zum Facharzt für Pathologie an der Universität Tübingen, von wo aus sie Ende des Jahres nach Karlsruhe wechselte. Ihr altes Interesse an der Pathologie der Haut brachte sie nun zurück nach Freiburg.

Zwei Karten mehr bringen dem Zentrum für Dermatopathologie viele neue Möglichkeiten, nicht nur für die tägliche Diagnostik, sondern auch für Lehre und Forschung. Zu den anstehenden Projekten zählt eine vergleichende Studie über Melanome und melanozytäre Naevi mittels komparativer genomischer Hybridisierung, die in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg durchgeführt und schwerpunktmäßig von Regina Baumgartner betreut werden soll. Eine weitere molekulare Studie hat das Ziel, ein Sondenset für die Unterscheidung von Melanomen und melanozytären Naevi durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zu entwickeln; diese Studie wird in Zusammenarbeit mit der Firma Cytovision durchgeführt und durch Fördermittel des Bundes unterstützt. Außerdem steht in Freiburg erneut eine große Fortbildungsveranstaltung an: die 15. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatohistologie (ADH) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

Die **14. ADH-Jahrestagung** hat erst vor wenigen Wochen stattgefunden: etwa 200 Dermatologen und Pathologen trafen sich Ende September im Kaisersaal der thüringischen Landeshauptstadt **Erfurt**, dem Ort mit der größten erhaltenen Altstadt in Deutschland. Ruthild Linse und ihre Mitarbeiter der Erfurter Hautklinik hatten ein abwechslungsreiches Programm zusammengestellt, das von melanozytären Tumoren über die Sentinel-Lymphknotendiagnostik bis hin zur WHO/EORTC-Klassifikation für kutane Lymphome reichte. Wenige Monate nach seiner Emeritierung als Leiter der Züricher Hautklinik hielt Günter Burg den Walter F. Lever Festvortrag, in dem er die Fortschritte im Verständnis maligner Lymphome während der letzten Jahrzehnte Revue passieren ließ. Einige Vorträge beschäftigten sich mit Ergebnissen der Grundlagenforschung, wie zum Beispiel mit der Rolle von »Makrophagen (Mφ1/Mφ2) als Effektorzellen von Entzündungsreaktionen« (Sergij Goerdt, Mannheim), während andere Proble-

◄ *Michael Tronnier (Hildesheim) in seinem letzten Vortrag als Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie.*

me der praktischen Diagnostik zum Gegenstand hatten. Sabine Kohler (Stanford, Kalifornien) berichtete über den extramammären Morbus Paget und hob die Notwendigkeit hervor, bei dieser Diagnose stets ein primäres Karzinom des Rektums oder Urogenitaltrakts mit sekundärer Ausdehnung auf die Epidermis auszuschließen. Mirjana Ziemer (Jena) stellte eine »Histopathologische Untersuchung von Arthropodenstichen bei 40 Patienten« vor und wies besonders auf die Spongiose in Infundibula und Acrosyringia sowie die Anordnung des dermalen Entzündungsinfiltrates um Schweißdrüsen hin. Wolfgang Weyers (Freiburg) moderierte das »klinisch-pathologische Konsil«, in dem Dieter Bachter (Cottbus), Josef Schneider (München), Stefan Hörster (Marburg) und Christian Rose (Lübeck) einem Expertengremium diagnostische Problemfälle vorstellten, die die Experten unter schrittweiser Berücksichtigung von Histopathologie, klinischen Bildern und weiteren Daten lösen mussten. Die diagnostischen Fähigkeiten wurden auch im Schnittseminar geschärft, das eindrucksvolle Fälle einiger seltener Dermatosen umfasste, wie zum Beispiel familiäre dyskeratotische Komedonen (C. Rose, Lübeck). Einer der Höhepunkte der Tagung hatte weder mit diagnostischen Problemen noch mit der Grundlagenforschung zu tun: der langjährige Schatzmeister der ADH, Bernhard Pfeiff (Lüdenscheid), stellte unter dem Titel »Ästhetische Fotographie« eigene Bilder aus mehreren Jahrzehnten vor, die Landschaften, Tiere und Menschen zeigten und zum eindrucksvollsten zählten, das die Fotographie hervorbringen kann. Eine Auswahl dieser Bilder ist auf seiner homepage im Internet zusammengestellt (www.db-pfeiff.de).

Im Rahmen der Erfurter Tagung wurde auch ein neuer Vorstand für die ADH gewählt. Der bisherige Vorsitzende, Michael Tronnier aus Hildesheim, trat von seiner Position zurück. In seiner sechsjährigen Amtzeit hat sich die Arbeitsgemeinschaft gut entwickelt, kontinuierlich an Mitgliedern gewonnen und einige Tagungen durchgeführt, die an Qualität die meisten internationalen Kongresse der Dermatohistopathologie in den Schatten stellten. Unter dem Vorsitz von Michael Tronnier

► *Die Leiterin der 14. ADH-Jahrestagung, Ruthild Linse (Erfurt, links) zusammen mit Sabine Kohler (Stanford University), der in Erfurt die Ehrenmitgliedschaft in der ADH verliehen wurde.*

wurden der Walter F. Lever Festvortrag und der G. K. Steigleder-Preis eingeführt. Schnittseminare der ADH sind fester Bestandteil der Tagungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft geworden, auf denen der Dermatohistopathologie inzwischen auch eine eigene Plenarsitzung eingeräumt wird. Zudem wurde in der neuen Weiterbildungsordnung die Zusatzbezeichnung »Dermatohistologie« etabliert, die eine mindestens zweijährige Ausbildung mit anschließender Prüfung voraussetzt. Für das bisher wenig strukturierte Fachgebiet der Dermatohistologie stellt dies einen großen Fortschitt dar, an dem die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie erheblichen Anteil hatte. Die Amtszeit von Michael Tronnier war also sehr erfolgreich. Darüber hinaus hat Michael Tronnier durch sein bescheidenes, offenes Auftreten sehr zur kollegialen, freundschaftlichen Athmosphäre beigetragen, die die Treffen der ADH kennzeichnet. Nachfolger Tronniers als Vorsitzender der ADH wird sein bisheriger Stellvertreter Dieter Metze (Münster). Bernhard Pfeiff (Lüdenscheid) als Schatzmeister und Arno Rütten (Friedrichshafen) als Sekretär bleiben im Amt. Neu im Vorstand der ADH ist als 2. Vorsitzender Christian Sander aus Hamburg.

Der nächste Kongress der Gesellschaft lässt nicht lange auf sich warten. Die **15. ADH–Jahrestagung** wird vom **23. bis 25. März 2007 in Freiburg** stattfinden, gemeinsam organisiert von Zentrum für Dermatopathologie und der Freiburger Universitäts-Hautklinik. Wie in Erfurt wurde als Tagungsort ein Kaisersaal gewählt: der Kaisersaal des 1532 erbauten Historischen Kaufhauses am Münsterplatz, nur wenige Schritte vom Freiburger Münster entfernt. Einige Programmpunkte der Erfurter Tagung werden sich in Freiburg wiederfinden, so das Schnittseminar und das diesmal von Markus Braun-Falco organisierte klinisch-pathologische Konsil. Darüber hinaus gibt es jedoch viele neue Punkte, wie zum Beispiel die Präsentation schwieriger Fälle im Rahmen eines »Duells«: Anerkannte Experten auf den Gebieten melanozytärer Neoplasien, mesenchymaler Tumoren und kutaner Lymphome stellen sich gegenseitig unbekannte Fälle vor und müssen ihre Diagnose anhand histopathologischer Bilder entwickeln, so dass das Publikum alle diagnostischen Überlegungen verfolgen kann. Unter dem Titel »Mein Konzept« werden neue oder umstrittene Krankheitskonzepte vorgestellt. Dazu zählen zum Beispiel die Behauptungen »Die Morphea ist eine Borreliose!« (B. Zelger, Innsbruck) oder »Keratoacanthoma is not squamous-cell carcinoma!« (T. McCalmont, San Francisco). Anschließend folgt jeweils ein kurzer Vortrag, der sich kritisch mit dem vorgestellten Konzept auseinandersetzt und die allgemeine Diskussion anstoßen soll. Unter dem Titel »Der kleine Grenzverkehr – Grenzen der histopathologischen Diagnostik und Wege, sie zu überschreiten« werden schwierige und klinisch relevante Differenzialdiagnosen erörtert, wie zum Beispiel »Melanom vs. Clark-Naevus in Teilbiopsien« (P. Milde, Atlanta) oder »Endophytische Warze vs. Spinozelluläres Karzinom (N. Blödorn-Schlicht, Hamburg). Ein Abschnitt ist der »angewandten Molekularpathologie« gewidmet, unter anderem mit Vorträgen über infektiöse Dermatosen (H. Kutzner, Friedrichshafen), hereditäre Dermatosen (L. Bruckner-Tuderman, Freiburg) und melanozytäre Neoplasien (J. Alt-Mörbe, Freiburg). Mit anderen Worten ist das Programm der 15. ADH-Jahrestagung vielfältig und praxisrelevant. Das vollständige Tagungsprogramm finden Sie auf der homepage des Zentrums für Dermatopathologie Freiburg (www.zdpf.de) unter den Stichpunkten Neues/Fortbildung/Kalender. Zusätzliche Informationen können über das Zentrum für Dermatopathologie (www.zdpf.de) und die Freiburger Hautklinik (braun-falco@haut.ukl.uni-freiburg.de) angefordert werden.

Impressum

Herausgeber:
Zentrum für Dermatopathologie Freiburg

Anschrift:
Engelbergerstraße 19, 79106 Freiburg,
Tel: 0761 - 3 16 96, 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 1 bis 2mal jährlich.
Erscheinungsdatum dieser Ausgabe:
3. 11. 2006

Wenn Sie Fragen oder Anregungen haben:

Zentrum für Dermatopathologie Freiburg,
Postfach 1268,
79012 Freiburg,
Tel: 0761 - 3 16 96
Fax: 0761 - 3 97 72
e-mail: info@zdpf.de

Der besondere Fall

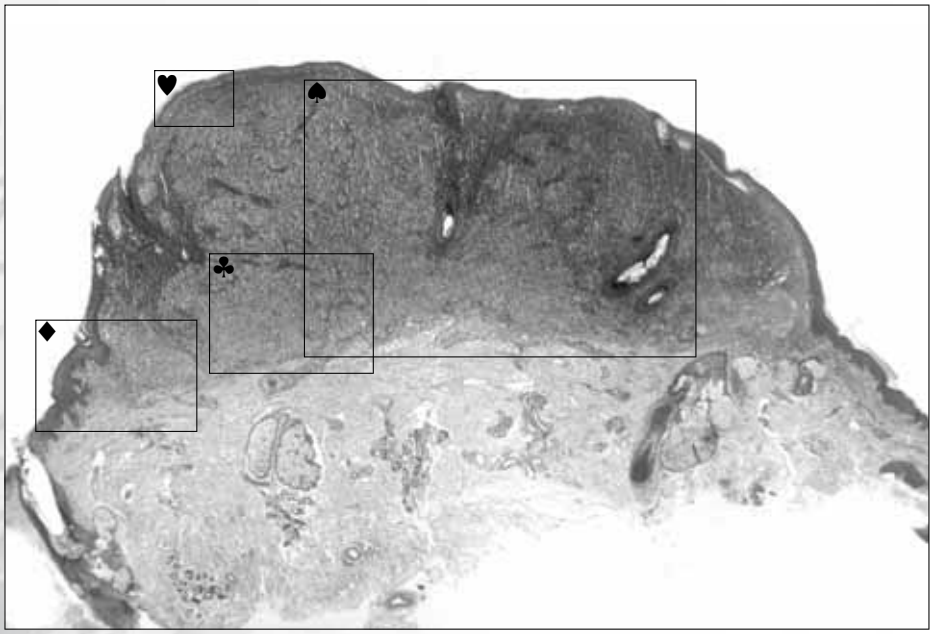
»Spitzoides« Melanom im Jugendalter

vorgestellt von B. Kügler (Wiesbaden), H. Hanke(Rotenburg), J. Alt-Mörbe (Freiburg) und C. Diaz (Freiburg)

Ein 22jähriger Patient stellte sich wegen eines Tumors am rechten Unterkiefer vor, der nach seinen Angaben bereits jahrelang bestanden, sich aber in den letzten Monaten vergrößert habe. Der Tumor habe nach Schnittverletzungen bei der Rasur zweimal geblutet. Bei der klinischen Untersuchung fand sich ein derber, haut- bis leicht rosafarbener Tumor mit einem Durchmesser von 6 mm. Unter den klinischen Verdachtsdiagnosen eines melanozytären Naevus oder eines Hämangioms wurde der Tumor exzidiert.

Der histopathologische Befund war überraschend: es handelte sich um einen melanozytären Tumor, der im Wesentlichen von dicht gelagerten epitheloiden Melanozyten in der oberen Dermis gebildet wurde. Die Melanozyten wiesen große, vielfach hyperchromatische, und pleomorphe Kerne, prominente Nucleoli und reichlich eosinophiles Zytoplasma auf. Mitosen waren nur vereinzelt zu sehen, einige davon jedoch auch an der Basis des Tumors. Die Melanozyten zeigten keine »Ausreifung« zur Tiefe; im Gegenteil waren die Melanozyten an der Basis des Tumors größer als die in den oberflächlichen Anteilen. Die Epidermis war vorgewölbt, schmal und wurde teilweise von parakeratotischer Hornschicht bedeckt. An der Junktion fand sich eine Vermehrung einzeln gelegener Melanozyten, die sich auch tief ins Follikelepithel hinein erstreckte; junktionale Nester oder suprabasale Melanozyten lagen nicht vor. Der Tumor wurde von einem dichten lymphoplasmazellulären Infiltrat umgeben und durchsetzt. Er war etwa symmetrisch aufgebaut und scharf begrenzt.

Somit ergab sich histopathologisch die Differenzialdiagnose zwischen einem Spitz-Naevus und einem malignen Melanom. Die Schwierigkeit dieser Differenzialdiagnose besteht darin, dass der Spitz-Naevus, ebenso wie das Melanom, epitheloide Melanozyten mit großen pleomorphen Kernen, reichlich eosinophilem Zytoplasma und einzelnen Mitosen aufweisen kann. Wegen dieser zytologischen Besonderheiten wurde der Spitz-Naevus ursprünglich als maligner Tumor interpretiert; Sophie Spitz, die den Naevus 1948 beschrieb, bezeichnete ihn als »Melanom der Kindheit.«[1] Nachdem sich die Gutartigkeit der Läsion erwiesen hatte, wurden zahlreiche Kriterien für die Abgrenzung vom malignen Melanom erarbeitet. Für einen Spitz-Naevus sprechen u. a. Symmetrie, geringer Durchmesser, scharfe Begrenzung, Ausreifung der Melanozyten zur Tiefe hin, einzeln gelegene Melanozyten an der Basis des Tumors und ein



► *Der Tumor besteht vornehmlich aus großflächigen Verbänden dicht gelagerter Melanozyten. Nester sind nur fokal abgrenzbar.*

►► *Starke Vermehrung großer, einzeln gelegener Melanozyten tief im Follikelepithel (Pfeile). Angrenzend sieht man epitheloide Melanozyten in der Dermis.*

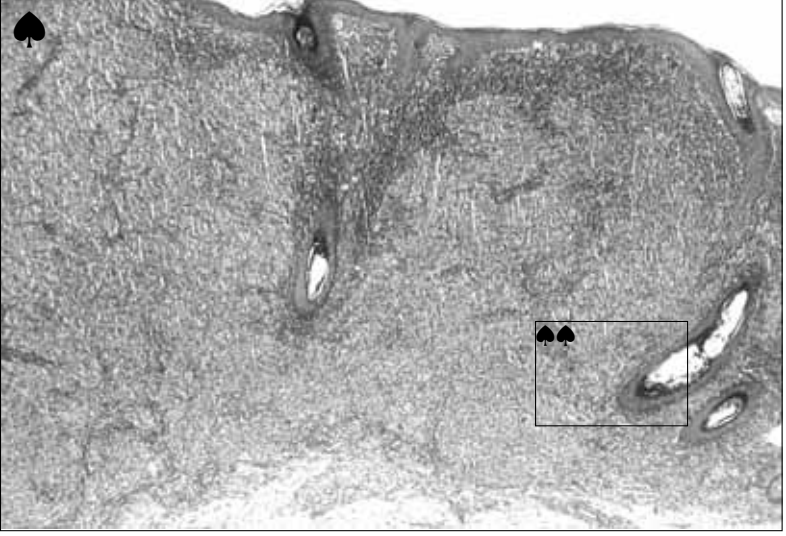
► *Vermehrung einzeln gelegener Melanozyten im Stratum basale der Epidermis (Pfeile). Junktionale Nester oder suprabasale Melanozyten liegen nicht vor.*

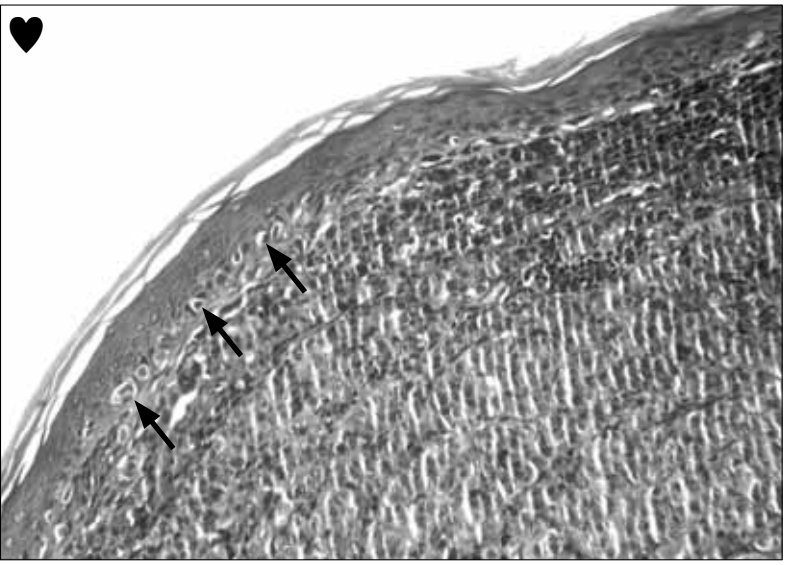
►► *Der Tumor ist zur Peripherie hin scharf begrenzt.*

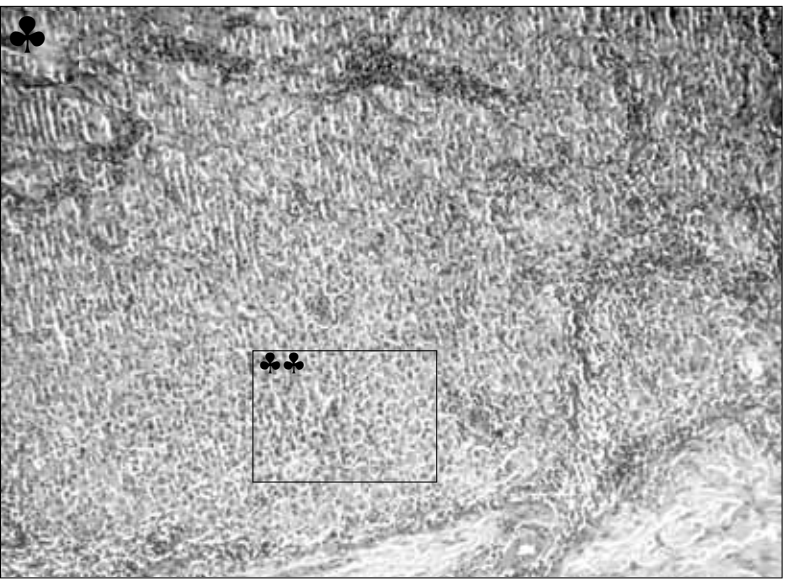
► *Scharfe Begrenzung der großflächigen Melanozytenverbände zur Tiefe hin. An der Basis finden sich keine Einzelmelanozyten. Eine Ausreifung liegt nicht vor.*

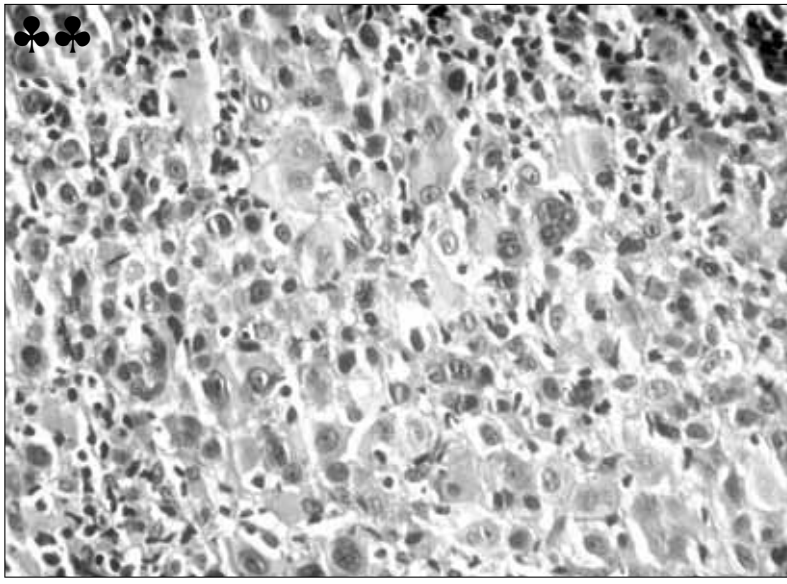
►► *Der Tumor besteht aus großen epitheloiden Melanozyten mit pleomorphen, hyperchromatischen Kernen, prominenten Nucleoli und reichlich eosinophilem Zytoplasma.*

◄ *Scharf begrenzter, etwa symmetrisch aufgebauter Pigmentzelltumor in der oberen Dermis.*









mäßiges, perivaskuläres Entzündungsinfiltrat; für ein Melanom Asymmetrie, Durchmesser über 6 mm, unscharfe Begrenzung zur Seite, fehlende Ausreifung der Melanozyten, Nester von Melanozyten an der Basis und ein dichtes, bandförmiges Entzündungsinfiltrat.[2]

In der Regel ermöglichen diese und andere Kriterien eine zuverlässige histopathologische Diagnose. Schwierigkeiten ergeben sich, wenn einige Kriterien für ein Melanom und andere für einen Spitz-Naevus sprechen, wie dies beim hier geschilderten Patienten der Fall war: der Tumor war einerseits relativ klein, etwa symmetrisch aufgebaut und scharf begrenzt, wies jedoch andererseits viele Veränderungen auf, die für ein Melanom sprachen, nämlich großflächig konfluierende Zellverbände in der Dermis, Nester an der Basis des Tumors, fehlende Ausreifung, dichtes Entzündungsinfiltrat, Dominanz einzeln gelegener Melanozyten an der Junktion und tief im Adnexepithel sowie viele Melanozyten mit prominenten Nucleoli. Aufgrund der letztgenannten Befunde wurde zunächst die Diagnose eines Melanoms gestellt. Der verantwortliche Pathologe teilte mit, man habe sich *»nach langen internen Diskussionen des Falles … entschlossen, die vorliegende Läsion doch am ehesten als malignes Melanom anzusehen.«* Wegen der bestehenden

Zweifel wurde eine konsiliarische Untersuchung an einer Universitäts-Hautklinik in Auftrag gegeben, wo man *»die Diagnose eines atypischen Spitz-Naevus«* favorisierte, jedoch darauf hinwies, *»dass es sich um einen äußerst komplizierten Fall handelt, der hinsichtlich der Dignität durchaus noch Fragen offen lässt.«*

Diese Unterschiede in der Bewertung sind bei einer so ungewöhnlichen Läsion nicht überraschend. Verschiedene Studien der letzten Jahre zeigen, dass im Falle divergierender Kriterien die Meinungen unter Experten weit auseinander gehen.[3–4] Dies liegt teilweise daran, dass unterschiedliche Kriterien benutzt oder die gleichen Kriterien unterschiedlich gewichtet werden. Zum Beispiel wird im Falle einer symmetrischen Läsion mit unscharfer Begrenzung vom einen Untersucher der Symmetrie, vom anderen der unscharfen Begrenzung größere Bedeutung beigemessen. Systematische Studien über die Sensitivität und Spezifität der einzelnen diagnostischen Kriterien wurden bislang nur vereinzelt durchgeführt.[5] Hinzu kommt die Subjektivität in der Bewertung der einzelnen Kriterien. Zwar lässt sich in der Regel leicht entscheiden, ob ein Tumor symmetrisch oder asymmetrisch aufgebaut ist, im Einzelfall kann dies aber äußerst schwierig sein.

Mit anderen Worten stößt die histopathologische Untersuchung, die in den meisten Fällen ein klares und schnelles Urteil gestattet, in manchen Fällen an ihre Grenzen, unabhängig davon, wie viele Stufenschnitte angefertigt und wie viele Experten konsultiert werden. Beim vorliegenden Präparat war dies nicht anders. Wegen der divergierenden Beurteilung wurden auch wir um unsere Meinung gebeten, und wir taten uns nicht minder schwer, hin- und hergerissen zwischen einem ungewöhnlichen Spitz-Nävus und einem »spitzoiden« Melanom, das man natürlich angesichts der Konsequenzen bei einem so jungen Patienten nur ungern diagnostiziert, ohne wirklich davon überzeugt zu sein.

Glücklicherweise gibt es in solchen Grenzfällen inzwischen die Möglichkeit, durch Hinzunahme neuer objektiver Kriterien die Zuverlässigkeit der Diagnose zu verbessern. Diese Möglichkeit wurde durch die Molekularpathologie geschaffen. Molekulare Untersuchungen sind für die Unterscheidung zwischen Spitz-Naevus und Melanom deshalb besonders geeignet, weil die in Frage stehenden Läsionen meist eine Dicke von wenigstens 1 bis 2 mm aufweisen. Das Melanom ist ein genetisch instabiler Tumor, der im Laufe seiner Progression verschiedene genetische Veränderungen acquiriert, die in den Frühstadien noch fehlen, bei dickeren Läsionen jedoch die Abgrenzung von Naevi erleichtern. Inzwischen wurden bei Melanomen zahlreiche genetische Aberrationen beschrieben. Angesichts der begrenzten Erfahrung ermöglicht keine dieser Veränderungen eine verlässliche diagnostische Aussage, die Kombination mehrerer Veränderungen macht ein Melanom jedoch sehr wahrscheinlich, während das Fehlen jeglicher Veränderung gegen ein Melanom spricht.

Beim hier beschriebenen Patienten wurden mehrere Untersuchungen durchgeführt. Mittels PCR wurden Tumoranteile im Vergleich zum angrenzenden gesunden Gewebe des Patienten an sechs verschiedenen Genorten auf den Verlust eines Allels (»loss of heterozygosity«) überprüft. Ein solcher Verlust an mindestens einem Genort ist bei Melanomen in etwa 60 % der Fälle nachweisbar, fehlte jedoch beim Tumor des Patienten. Dagegen ließen sich mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) Verluste der Tumorsuppressorgene p16 auf Chromosom 9p21 und PTEN/MMAC auf Chromosom 10q23 nachweisen, die in mehreren Studien bei 60–80% bzw. 40–60% der Melanome gefunden wurden, nicht jedoch bei Spitz-Naevi.[6] Zudem war durch PCR mit anschließender Sequenzierung eine Mutation des B-RAF-Gens nachweisbar, die bei etwa zwei Dritteln der Melanome und auch bei einigen melanozytären Naevi vorkommt, bei Spitz-Naevi aber bislang noch nicht beschrieben wurde.[7,8]

Zusammen genommen konnten diese Ergebnisse den Verdacht auf ein Melanom erhärten. Vor dem Hintergrund der Molekularpathologie stellte sich auch das histopathologische Bild in einem anderen Licht dar: dichte, großflächige Verbände atypischer Melanozyten sind ein Befund, der die einen Naevus vortäuschenden Aspekte wie Symmetrie, scharfe Begrenzung und letztlich auch das Alter des Patienten an Bedeutung übertrifft. Unter Berücksichtigung aller Befunde wurde die Diagnose eines Melanoms gestellt; eine Nachexzision wurde vorgenommen; die Biopsie des Sentinel-Lymphknotens und eine Durchuntersuchung des Patienten ergaben keinen Anhalt für Tumorabsiedlungen. Weitere therapeutische Maßnahmen wurden nicht in die Wege geleitet, regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen werden jedoch durchgeführt.

Literatur:

1 Spitz S. Melanomas of childhood. Am J Pathol 1948; 24: 591–610.

2 Maize JC, Ackerman AB. Pigmented lesions of the skin. Philadelphia: Lea & Febinger, 1987, 234–236.

3 Barnhill RL, Argenyi ZB, From L et al. Atypical Spitz nevi/tumors: lack of consensus for diagnosis, discrimination from melanoma, and prediction of outcome. Hum Pathol 1999; 30: 513–520.

4 Cerroni L, Kerl H. Tutorial on melanocytic lesions. Am J Dermatopathol 2001; 23: 237–241.

5 Weyers W. Criteria for diagnosis of melanoma histopathologically in historical perspective. Dermatopathology: Practical and Conceptual 2002; 8: 4.

6 Bauer J, Bastian BC. Distinguishing melanocytic nevi from melanoma by DNA copy number changes: comparative genomic hybridization as a research and diagnostic tool. Dermatologic Therapy 2006; 19: 40–49.

7 Palmedo G, Hantschke M, Rütten A et al. The T1796A mutation of the BRAF gene is absent in Spitz nevi. J Cutan Pathol 2004; 31: 266–270

8 Van Dijk MCRF, Bernsen MR, Ruiter DJ. Analysis of mutations in B-RAF, N-RAS, and H-RAS genes in the differential diagnosis of Spitz nevus and spitzoid melanoma. Am J Surg Pathol 2005; 29: 1145–1151.

Für Sie referiert

Die **umschriebene palmare Hypokeratose** ist ein recht häufiges, jedoch erst im Jahre 2002 beschriebenes Krankheitsbild, das klinisch durch eine isolierte, leicht eingesunkene Rötung, meist an Thenar und Hypothenar, und histopathologisch durch einen scharf begrenzten Verlust von großen Teilen der Hornschicht gekennzeichnet ist. Von den Erstbeschreibern wurde die Erkrankung, die meist bei älteren Frauen auftritt, als Malformation gedeutet. Anlässlich der Beschreibung eines Falles, bei dem wir zusätzlich einzelne nekrotische Keratinozyten und eine alte intrakorneale Hämorrhagie nachweisen konnten, wiesen wir im Jahre 2003 darauf hin, dass eine Verursachung durch irritative oder toxische Einflüsse wahrscheinlicher sei. Dazu passe auch die Lokalisation an den Handinnenflächen und das Auftreten im höheren Lebensalter (pink & blue 2003; 17: 6–7). Diese Auffassung wird durch eine neue Arbeit aus Pennsylvania gestützt. Drei Frauen und ein Mann wiesen typische Zeichen einer umschriebenen palmaren Hypokeratose jeweils an ihrer dominanten, irritativen Einflüssen gegenüber besonders stark exponierten Hand auf. Eine Patientin gab anamnestisch repetitive leichte Traumata an der betroffenen Stelle an. Bei zwei Patienten wechselten die Hautveränderungen im Laufe der Zeit an Intensität, bei einer Patientin heilte die Läsion vollständig ab. Diese Daten sprechen gegen eine Malformation und lassen eher an eine traumatische Genese denken, wie etwa an eine Verursachung durch leichte, aber anhaltende irritative Reize, die ein Abheilen der einmal geschädigten Haut über lange Zeit verhindern (Resnik KS, DiLeonardo M; Am J Dermatopathol 2006; 28: 112–116).

An der Universitäts-Hautklinik Strasbourg wurden 210 Fälle nachuntersucht, die als lymphocytic infiltration Jessner-Kanof diagnostiziert worden waren. Frauen und Männer waren etwa gleich häufig betroffen. 83% der Patienten wiesen multiple Läsionen auf, die vornehmlich an Kopf, Hals und oberen Stamm lokalisiert waren. Eine anuläre oder arciforme Konfiguration lag in etwa der Hälfte der Fälle vor. In einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von vier Jahren entwickelten 7,2 % der Patienten sichere Zeichen eines Lupus erythematosus. Diese Daten sprachen nach Ansicht der Autoren dafür, die **lymphocytic infiltration als Variante des Lupus erythematosus einzuordnen**. Die Arbeit stützt damit unsere eigene Auffassung, die wir vor drei Jahren (pink & blue 2003; 16: 11–13) ausführlich dargelegt und begründet haben (Lipsker D et al.; Dermatology 2006; 213: 15–22).

Der Morbus Osler ist eine autosomaldominant vererbte Erkrankung, die durch Teleangiektasien, arteriovenöse Malformationen und Hämorrhagien gekennzeichnet ist. Als Ursache konnten Mutationen in 2 Genen nachgewiesen werden, darunter Endoglin auf Chromosom 9q, das für einen Rezeptor des transforming growth factor-β (TGF-β) kodiert. TGF-β führt unter anderem zu einer erhöhten Kollagensynthese durch Fibrozyten und scheint in der **Pathogenese der progressiven Sklerodermie** eine wichtige Rolle zu spielen. Da auch die Sklerodermie mit Teleangiektasien einhergeht, hat eine japanische Arbeitsgruppe die Serumkonzentration löslichen Endoglins bei Patienten mit progressiver Sklerodermie und Lupus erythematosus sowie gesunden Probanden bestimmt. Ebenso wie beim Morbus Osler fanden sich bei der progressiven Sklerodermie und beim Lupus erythematosus erhöhte Endoglin-Serumkonzentrationen, die auch mit der Zahl der Teleangiektasien bei den Patienten korrelierten. Eine gestörte Expression oder Funktion von Endoglin könnte demnach sowohl die Teleangiektasien als auch die Fibrose bei der Sklerodermie erklären (Fujimoto M; Dermatology 2006; 213: 88–92).

Das Lymphocytoma cutis (Lymphadenosis cutis benigna) ist eine pseudolymphomatöse Entzündungsreaktion, die in der Regel durch Borrelien hervorgerufen wird. Aus Tokyo wird über 2 Patientinnen berichtet, die klinisch und histopathologisch typische Zeichen eines Lymphocytoma cutis am Ohrläppchen aufwiesen, bei denen jedoch kleinste Zink- bzw. Goldpartikel im Gewebe nachgewiesen werden konnten. Bei beiden Patientinnen wurden im Epicutantest Sensibilisierungen gegen diese Substanzen festgestellt. Obwohl im Artikel Angaben über Untersuchungen auf Borrelien (Serologie, PCR) fehlen, ist die Vermutung der Autoren, die Hautveränderungen könnten Folge einer persistierenden allergischen Reaktion auf kleinste Bestandteile von Ohrringen sein, nicht von der Hand zu weisen. Eine **pseudolymphomatöse Reaktion auf Metallbestandteile von Ohrringen** könnte zumindest teilweise für das häufige Auftreten von Lymphozytomen am Ohrläppchen verantwortlich sein (Watanabe R et al.; J Cutan Pathol 2006; 33, Suppl. 2: 16–19).

Memories

»Descriptions des maladies de la peau« – 200 Jahre

Es gibt viele Bücher über Hautkrankheiten. Die meisten geben wieder, was längst bekannt war, angereichert durch einige neue, aus der Literatur zusammen getragene Daten und oftmals recht dürftige persönliche Erfahrungen. Andere Bücher haben einen besonderen didaktischen Wert und eine praktische Wirksamkeit, die meist auf ein Land und wenige Jahrgänge von Medizinern beschränkt bleibt, sich manchmal aber auch auf mehrere Länder und Generationen erstreckt. Viele Bücher sind klein, handlich und fast ausschließlich aus eng bedruckten Textseiten aufgebaut, bei anderen wird das Schriftbild durch Bilder und Tabellen aufgelockert, und manche sind mit großformatigen Farbbildern prächtig ausgestattet. Der Gehalt an neuen Informationen, die Form der sprachlichen Aufbereitung und die Qualität der Ausstattung sind Faktoren, die einige Bücher aus der großen Masse herausheben und zu »Klassikern« machen. Alle drei Faktoren kamen bei einem »Klassiker« der Dermatologie zusammen, der vor 200 Jahren erschien. Sein Titel lautete »Descriptions des maladies de la peau«, und sein Autor war der Begründer der Dermatologie am Hôpital Saint-Louis in Paris, Jean Louis Alibert.

Alibert wurde am 2. Mai 1768 in Villefranche-de-Rouergue, einem kleinen Ort im Südwesten Frankreichs, geboren. Er besuchte die Schule seiner Heimatstadt, die von einem christlichen Orden betrieben wurde, wurde von 1785 bis 1789 in Toulouse zum Priester ausgebildet und übernahm anschließend eine Lehrstelle an einem christlichen Kolleg in Bordeaux. Als im Zuge der Französischen Revolution 1792 alle Orden verboten und Klöster geschlossen wurden, nahm Alibert in Bordeaux das Studium der Medizin auf, das er 1796 in Paris fortsetzte.

▲ *Jean Louis Alibert (1768–1837)*

Die Zeit des politischen Umbruchs führte auch zu einer Umwälzung in der Medizin; die alten, noch auf hippokratischen Vorstellungen basierenden Konzepte wurden aufgegeben, genaue Beobachtungen und das Experiment wurden zum Maßstab medizinischen Denkens. An der neu gegründeten École de Santé de Paris zählten unter anderem Corvisart, Boyer und Pinel zu den Vertretern dieser Richtung. Alibert nahm die neuen Konzepte begeistert auf, beteiligte sich am wissenschaftlichen Leben und knüpfte viele Kontakte zu einflussreichen Persönlichkeiten. Schon ein Jahr nach Vorlage seiner Dissertation (Dissertation sur les fièvres pernicieuses ou ataxiques) wurde er 1800 zum außerordentlichen Professor ernannt. 1801 übernahm er eine leitende Position am Hôpital Saint-Louis, einer Klinik im Norden von Paris, die vor allem der Versorgung chronisch Kranker diente. Unter ihnen waren viele Patienten mit Hautkrankheiten, denen sich Alibert in den nächsten Jahren besonders widmete. Dabei verknüpfte er die Behandlung mit Lehre und Forschung. Seine Sprechstunden hielt er bei gutem Wetter im Freien ab, unter einer Linde, wo er die Kranken im Beisein seiner Studenten befragte und untersuchte. Nach Aliberts eigenen Angaben zeigten die Patienten *»keine Furcht, ihre Beschwerden zu äußern oder ihre Leidensgeschichte mitzuteilen.«* Ihre unmittelbare Vorstellung sei die beste Lehrmethode und von *»großem Wert für viele Ärzte aus den verschiedenen Provinzen, die jedes Jahr kommen, um in die Geheimnisse des seltenen und großartigen klinischen Materials eingeführt zu werden, das nirgendwo sonst gefunden werden kann.«*

Aliberts Krankendemonstrationen wurden bald berühmt. Dies lag zum Teil an der theatralischen Inszenierung, dem Platz im Freien vor den Pavillons des Krankenhauses, den Bäumen, von deren Ästen Gemälde typischer Krankheitsbilder herabhingen, und den Schildern, die die Patienten vor der Brust

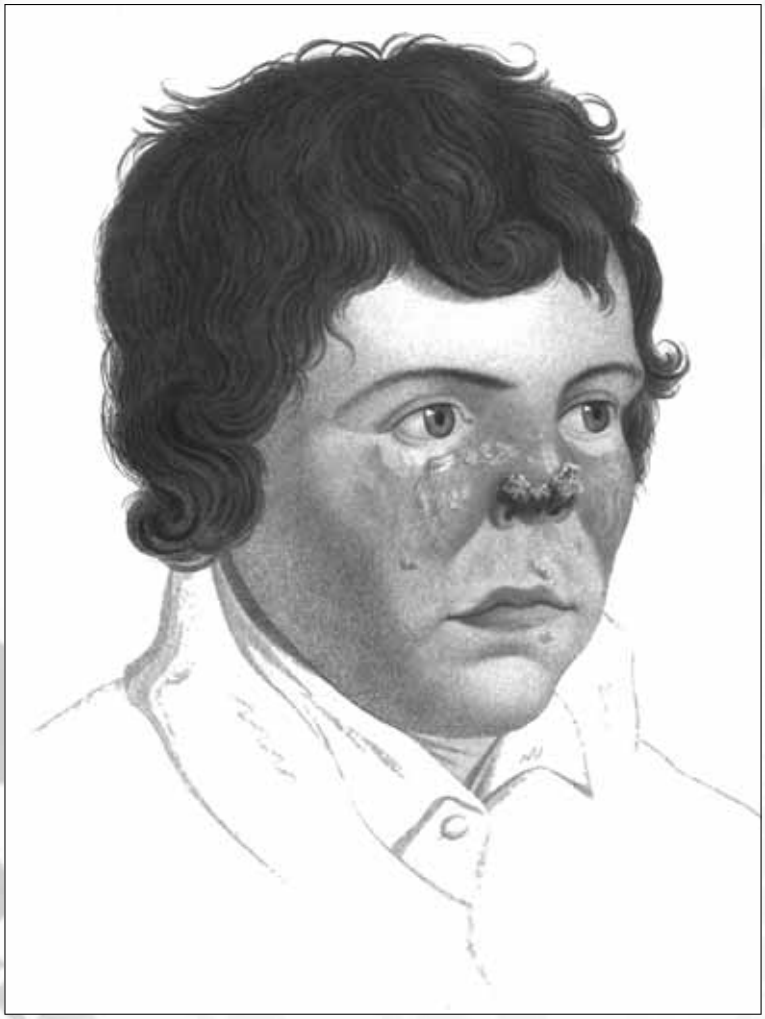
trugen und auf denen die Namen ihrer Krankheiten in großen Lettern verzeichnet waren. Nicht minder beeindruckend war Alibert selbst, der in einer großen Kutsche vorfuhr, elegant gekleidet war und sich gewählt auszudrücken verstand. So bezeichnete er zum Beispiel eine Prostituierte mit Syphilis als *»Priesterin der Venus, verwundet durch einen perfiden Liebespfeil.«* Aliberts Rede war reich an Vergleichen und klassischen Zitaten, ruhig und doch energisch, geprägt von einem Enthusiasmus für sein Fachgebiet, der ansteckend war und der von einem seiner Studenten in folgenden Worten beschrieben wurde: *»Alibert brach immer wieder in Entzücken über das aus, was er die Schönheit der einen oder anderen Hautkrankheit nannte. Eines Tages stellte sich ein armer Teufel mit Elephantiasis vor … ‚Es ist superb,' schrie Alibert. – ‚Doktor, kann man es heilen?' – ‚Ich werde Sie malen lassen.' – ‚Aber Doktor, kann ich davon geheilt werden?' – ‚Natürlich, aber ich werde Sie erst malen lassen.' – ‚Kann ich ein Bett in Ihrer Abteilung haben?' – ‚Sie könnten zehn haben, wenn Sie sie bräuchten.'«*

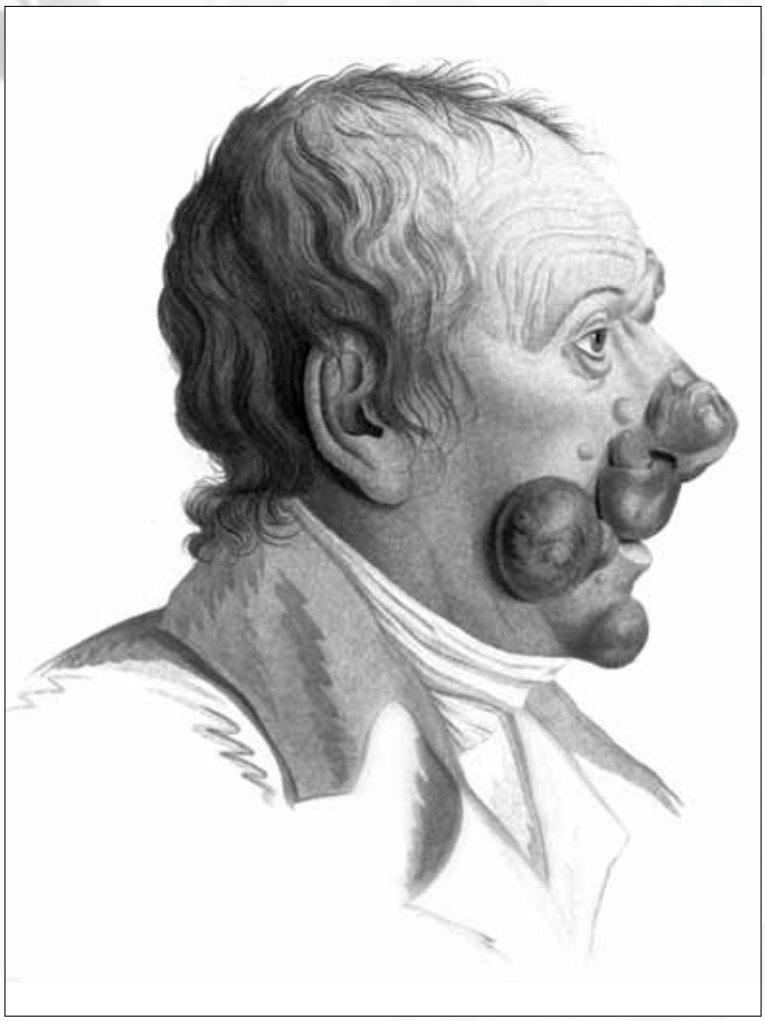
Bei Aliberts Begeisterung für die Dermatologie, die Lehre, die Sprache und für eindrucksvolle klinische Befunde war die Herausgabe eines eigenen Lehrbuches nur eine Frage der Zeit. Nirgends waren die Bedingungen dafür besser als in Paris zur Kaiserzeit Napoleons. Im Zuge der gewonnenen Kriege floss viel Geld in die Stadt, deren Einwohnerzahl rasch auf 700.000 anwuchs. Viele repräsentative Bauwerke wurden in Angriff genommen, der Triumphbogen errichtet, neue Brücken gebaut, die Quais erweitert, der Louvre vergrößert. Mehr denn je war Paris kultureller Mittelpunkt Europas und zog Handwerker, Wissenschaftler und Künstler aus allen französischen Provinzen und dem Ausland an. Wer damals ein Buch in höchster Qualität herausgeben wollte, kam nach Paris, denn nur hier war dies möglich. Alibert war sehr gesellig, hatte ein einnehmendes Wesen und unterhielt einen »Salon«, in dem sich sonntags morgens Wissenschaftler, Literaten und Künstler trafen. Auch diese Kontakte erleichterten Alibert die Herausgabe eines Buches, das für die Dermatologie neue Maßstäbe setzte.

Das Buch erschien in mehreren Teilen zwischen 1806 und 1814 unter dem Titel »Descriptions des maladies de la peau, observées à l'Hôpital Saint-Louis et exposition des meilleures méthodes suivies pour leur traitement«. Es umfasste 282 Großfolioseiten Text und 54 kolorierte Tafeln. Bei der Einteilung der Krankheiten folgte Alibert dem klassischen Schema, das sich schon bei Galen findet und später von vielen Autoren übernommen wurde, nämlich der Unterscheidung von Krankheiten des behaarten Kopfes (»teignes«) und des übrigen Körpers (»dartres«). Diese Einteilung nach der Lokalisation erschien Alibert der wahren Natur der Krankheiten besser gerecht zu werden als die kurz zuvor von Willan propagierte Klassifikation anhand der im Vordergrund stehenden Effloreszenzen. Da viele Hautkrankheiten sowohl den behaarten Kopf als auch andere Körperregionen betreffen, gab es neben den »teignes« und »dartres« jedoch auch Kapitel, die andere Aspekte in den Vordergrund stellten und zum Beispiel mit »les lèpres«, »les syphilides« und »les scrophules« überschrieben waren. Für Alibert waren Krankheiten wie die Spezies der Pflanzen, zum Teil miteinander verwandt, aber doch in vielerlei Hinsicht verschieden, jede mit ihrer eigenen Ätiologie und Pathogenese, sichtbaren Manifestationen und klinischem Verlauf. Alibert versuchte, die Krankheiten der Haut nicht nach ihrem Aussehen, sondern vor allem nach Ursache und klinischem Verlauf zu systematisieren, ohne sie in ein starres System zu pressen. Im Vergleich zu den Publikationen von Willan und Bateman wirkte Aliberts Buch dadurch sehr unstrukturiert. Dieser Eindruck wurde noch verstärkt durch den Verzicht auf eine Beschreibung der Effloreszenzen. In der Schilderung von Dermatosen beließ es Alibert in der Regel bei Begriffen wie »Rötung«, »Verhärtung« oder »Entzündung« der Haut.

Dennoch waren die klinischen Beschreibungen zum Teil recht prägnant, gaben die Symptome wieder, gingen auf Prädilektionsstellen ein, stellten unterschiedliche Stadien des gleichen Prozesses dar und waren nicht selten gewürzt mit Anekdoten, die dafür sorgten, dass Bilder im Gedächtnis haften blieben. So hob Alibert zum Beispiel den starken Juckreiz bei Prurigo-Erkrankungen hervor, indem er den Fall einer Nonne schilderte, die sich nachts zur Linderung des Juckreizes nackt auf den Steinboden ihrer Zelle legte. Viele Beobachtungen Aliberts waren neu oder zumindest nie zuvor so klar beschrieben worden. Das galt zum Beispiel für den Lupus vulgaris, dessen verschiedene Stadien, von der ersten Rötung über Ulcera bis hin zur Knochendestruktion, Alibert eindrücklich schilderte, und für das Keloid, das Alibert wegen seiner oft verzweigten Ausläufer, die *»Ähnlichkeit mit den Klauen eines Krebses«* zeigten, als »Cancroïd« bezeichnete und das nach seiner Beschreibung fast immer zwischen den Brüsten auftrat, meistens bei Frauen, die die störende Veränderung mit Halsketten verdeckten. Der aus heutiger Sicht wichtigste Abschnitt des Buches war die Erstbeschreibung der Mycosis fungoides. Alibert zufolge traten bei dieser Erkrankung zunächst derbe Knoten auf, die sich vergrößerten, die Form von Pilzen annähmen, im weiteren Verlauf zerfielen und in fötide Ulcera übergingen, vergleichbar Früchten, die am eigenen Stamm verrotteten.

Wenngleich man in Aliberts Schilderung die Krankheiten wiedererkennen kann, um die es ging, waren sie doch nicht präzis genug, um eine klare Differenzierung zu gestatten. Das gelang erst durch die Bilder, mit denen Aliberts Werk ausgestattet war und die an Qualität alles, was vorher und auf Jahrzehnte nachher entstand, bei weitem übertrafen. Der Engländer Thomas Bateman ging so weit, Alibert jegliches Verdienst für die Dermatologie abzusprechen und es allein den Künstlern zuzuerkennen, *»die zu beschäftigen er das Glück gehabt hat.«* Diese Einschätzung war übertrieben, sehr unhöflich, und sicher auch von nationalem Chauvinismus geprägt, denn England und Frankreich befanden sich damals seit Jahren im Kriegszustand. Aber Alibert selbst war sich der überragenden Bedeutung der Bilder wohl bewusst, die er unter hohen finanziellen Verlusten in farbigem Punktierstich, stellenweise auch in Linienstich, herstellen ließ. In der Einleitung zum ersten Band seines Buches schrieb er: *»Um dem Geschriebenen den Stempel der Authentizität aufzudrücken, um Wirkung und Ausdruckskraft mei-*





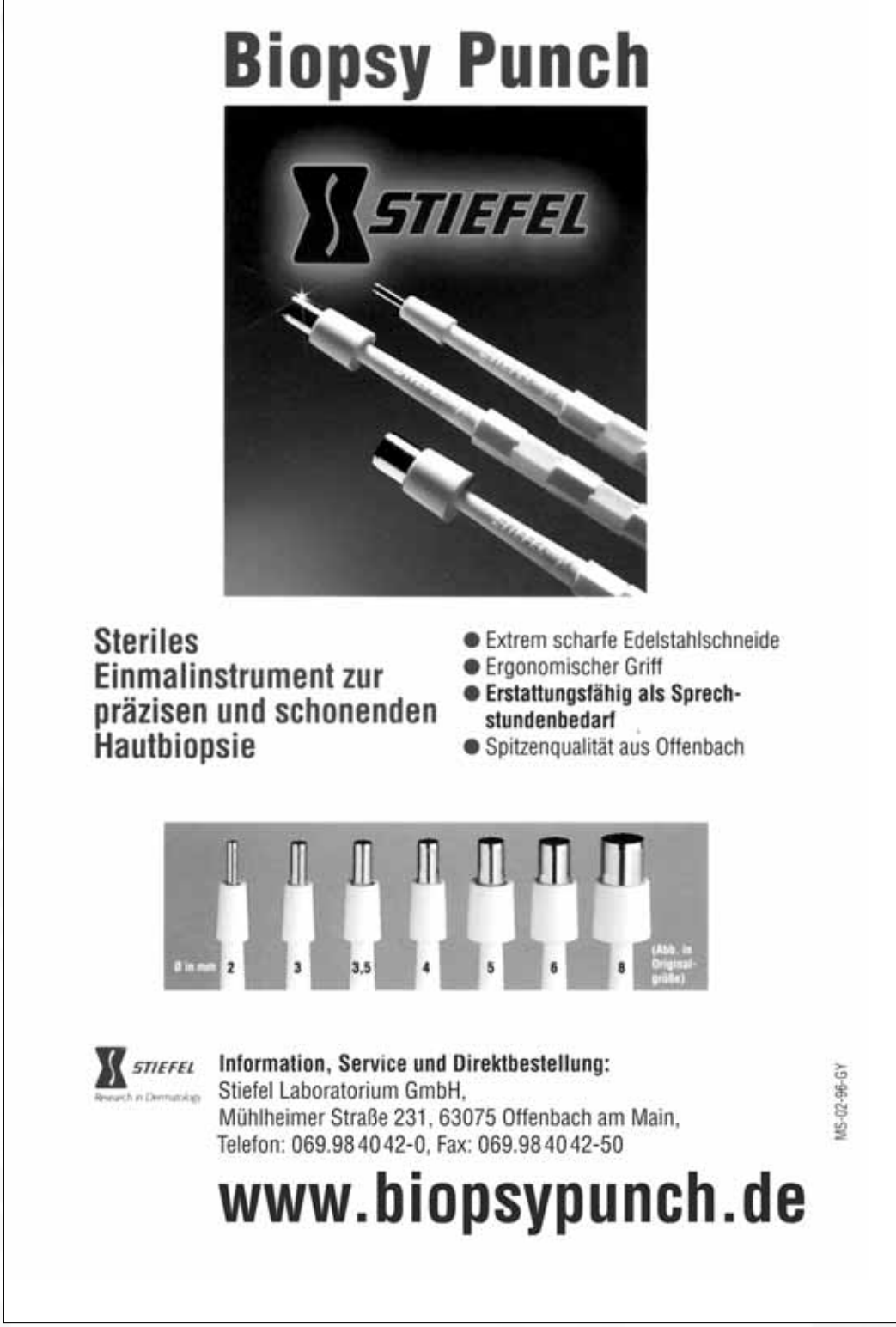
◀ *Abbildung eines Lupus vulgaris (oben) und einer Mycosis fungoides in Aliberts »Descriptions des maladies de la peau« (1806). Die hier schwarz-weiß wiedergegebenen Bilder waren detailgetreu koloriert.*

ner Worte zu ergänzen, um meinen Eindrücken Leben und Dauer zu verleihen, musste ich die ingeniöse Kunst des Pinsels und Stichels zu Hilfe rufen. Durch die Abbildung der Krankheitsveränderungen wollte ich jene Eindrücke fixieren, die später für den Pathologen wertvoll sein konnten. Ich wollte durch die schockierenden Farben des Malers den ärztlichen Blick schulen; ich versuchte, den Charakter der Krankheiten besser und genauer herauszuarbeiten und ihre kleinsten Nuancen festzuhalten; kurz, ich wollte die Sinne meiner Leser aufpeitschen, um vor ihnen die verschiedenen Phänomene wieder lebendig werden zu lassen, welche meine Augen in Erstaunen versetzten.«

Die »Descriptions des Maladies de la Peau« machten Aliberts Namen weithin bekannt. Ein Exemplar seines Buches sandte Alibert an den Leibarzt des emigrierten Bourbonen-Prinzen Louis Stanislav Xavier, der 1814 als Louis XVIII. französischer König wurde. Auf Fürsprache dieses Kollegen wurde Alibert nach Wiedererrichtung der Monarchie selbst zum ersten Arzt des Königs ernannt und verbrachte die folgenden Jahre am französischen Hof. Hohe Auszeichnungen waren die Folge: 1819 wurde Alibert Chefarzt des Hôpital Saint-Louis, 1820 Mitglied der Medizinischen Akademie, 1821 Professor der Botanik und 1823 Inhaber eines neu geschaffenen Lehrstuhls für Therapie und Medizin. Tatsächlich aber blieb ihm für wissenschaftliche Tätigkeit wenig Zeit, da er stark vom kränkelnden, übergewichtigen und zuletzt fast immobilen König in Anspruch genommen war.

Nach dem Tode Louis XVIII. im Jahre 1824 wurde Alibert in Anerkennung seiner Verdienste vom neuen König Charles X. zum Baron erhoben. Erst jetzt fand er wieder Zeit, sich der Dermatologie zu widmen, und machte die bittere Feststellung, dass unter seinem Schüler und Nachfolger Laurent Biett am Hôpital Saint-Louis die Leh-

ren Robert Willans Einzug gehalten hatten. Alibert hielt die Klassifikation Willans für oberflächlich und grob simplifizierend und wollte ihr ein eigenes System entgegenstellen, das sich nicht mit den äußeren Erscheinungen der Hautkrankheiten abgeben, sondern ihre Biologie reflektieren sollte, und das er als »nosologie naturelle« bezeichnete. Alibert ging es weniger um die Differenzierung von Hautkrankheiten als vielmehr um die Darstellung ihres inneren Zusammenhangs, ein Anliegen, das er im berühmt gewordenen »Baum der Dermatosen« graphisch zum Ausdruck brachte. Der Stamm dieses Baumes repräsentierte die Hautkrankheiten, die Äste verschiedene Krankheitsgruppen und die Zweige spezifische Dermatosen. Zu den Ästen zählten zum Beispiel die »Dermatoses exanthémateuses«, die sich unter anderem in die Pocken, Windpocken, Röteln und Masern verzweigten. Mit anderen Worten gelang es Alibert, aufgrund von Ähnlichkeiten in Symtomatik und Verlauf mehrere Virusexantheme zusammenzufassen, die bei Willan über verschiedene Klassen verteilt waren. Solche gelungenen Synthesen blieben jedoch Ausnahmen; angesichts der geringen Kenntnisse über die Biologie von Hautkrankheiten musste Aliberts »nosologie naturelle« notwendigerweise spekulativ bleiben und hatte zudem gegenüber der Willan'schen Methode den Nachteil, nicht zur weiteren Differenzierung von Hautkrankheiten beizutragen.



Dementsprechend harsch war die Kritik. Zwar erhielt Alibert, als er am 26. April 1829 seine »nosologie naturelle« in einem Vortrag am Hôpital Saint-Louis vorgestellte, zunächst viel Beifall, doch schon wenige Tage später wurde sein Beitrag von Laurent Biett zerpflückt, und Bietts Schüler Alphée Cazenave erklärte, Aliberts System habe *»keinen Anspruch auf den Titel ‚Klassifikation.'«* Nicht besser erging es Alibert, als er die »nosologie naturelle« zum Gegenstand eines neuen Buches machte, das 1832 unter dem Namen »Monographie des Dermatoses« erschien und ein Jahr später durch ein wesentlich umfangreicheres Werk mit vielen exzellenten Abbildungen ergänzt wurde. Die Abbildungen dieses »Clinique de l'Hôpital Saint-Louis« genannten Buches riefen abermals viel Bewunderung hervor, während der Text überwiegend auf Ablehnung stieß.

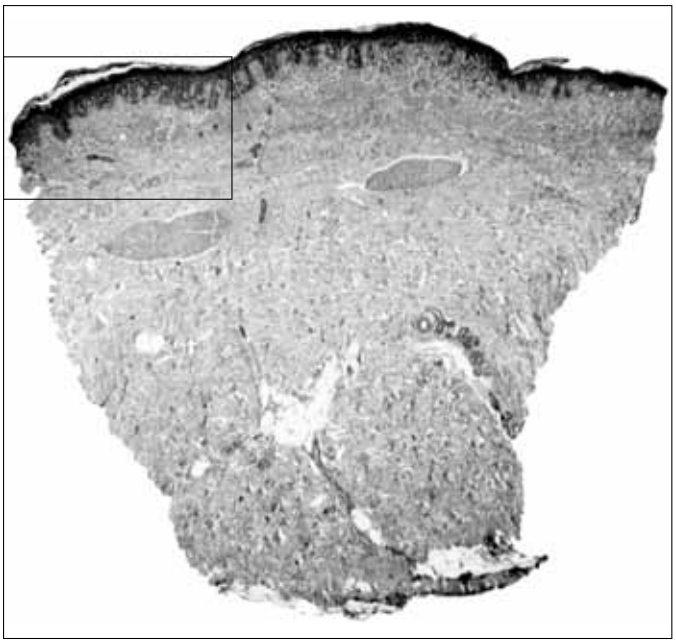
Alibert starb am 4. November 1837 in Paris an einem Magenkarzinom. Die Kontroverse zwischen den Anhängern seiner »nosologie naturelle« und den Willanisten reichte weit über seinen Tod hinaus, ehe sich gegen Ende des Jahrhunderts die Einsicht durchsetzte, dass beide Ansätze – die Betrachtung der Hautkrankheiten unter dem Aspekt von Verlauf und Symptomen und ihre morphologische Analyse – ihre Berechtigung hatten. Trotz aller Auseinandersetzungen wurden Aliberts große Verdienste um die Dermatologie nie ernsthaft bestritten. Alibert war es, der die erste große »Schule« der Dermatologie gründete, der Begriffe wie »Dermatose« und »Syphilid« in die medizinische Terminologie einführte, der Krankheitsbilder wie die Mycosis fungoides, das Keloid und die Tinea amiantacea beschrieb und der mit seinen »Descriptions des maladies de la peau« vor 200 Jahren das Modell eines dermatologischen Lehrbuches schuf, das bis heute oft kopiert und nur selten erreicht wurde.

Bilderbuch der Biopsie

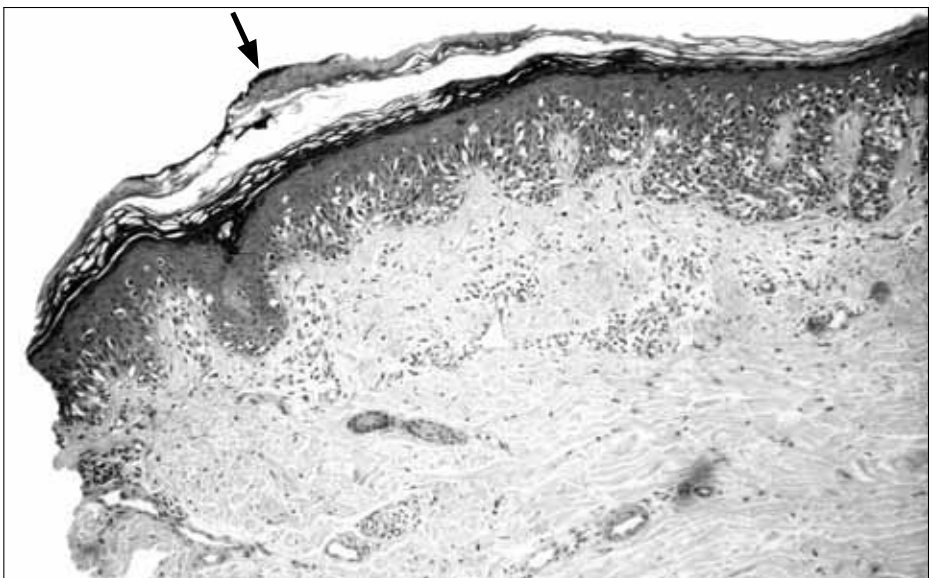
Die komplette Randschnittdiagnostik mit Randschnitten zu allen Seiten und zur Tiefe ermöglicht die lückenlose Überprüfung der Vollständigkeit einer Exzision. Für die Schnittrandkontrolle bei großen Exzidaten mit glatten Rändern ist die Methode ideal, während sie bei kleinen Exzidaten mit unregelmäßigen Schnitträndern erhebliche Nachteile aufweist (siehe »pink & blue« 1999; 7: 12–16). So stellt sich die Außenfläche eines unregelmäßig begrenzten Exzidates erst nach mehrere Schnittebenen komplett dar. Tauchen in diesen Schnittebenen kleine Tumoranteile auf, ist schwer zu entscheiden, ob sie wirklich am Schnittrand gelegen oder von diesem durch eine schmale Bindegewebslamelle getrennt waren. Nicht selten wird in solchen Fällen eine Randbildung diagnostiziert, obwohl die Exzision knapp in toto erfolgte. Ein weiterer Nachteil der Methode bei kleinen Exzidaten ist die Fehleranfälligkeit. Wenn nämlich der Durchmesser eines Exzidates nur wenige Millimeter beträgt, entstehen durch Randschnitte zu allen Seiten und zur Tiefe winzige Gewebestücke, die beim Einbetten kippen können und dann falsch angeschnitten werden, so dass eine Aussage über die Vollständigkeit der Exzision unmöglich wird.

Ein dritter Nachteil der kompletten Randschnittdiagnostik bei kleinen Exzidaten ist die Gefährdung der diagnostischen Sicherheit. Häufig stellt sich nach Zerlegen eines Präparates in einen zentralen Anteil und mehrere Randschnitte die Tumorarchitektur nicht mehr dar, was die Diagnosestellung beeinträchtigen kann. Für die meisten Fragestellungen ist dies nur selten relevant. So ist es in der Regel möglich, ein Basalzellkarzinom anhand kleiner zentraler Tumoranteile zuverlässig zu diagnostizieren; die Peripherie des Tumors, die durch die Randschnitte abgetrennt wird, ist für die Diagnose nicht erforderlich. Anders verhält es sich bei melanozytären Tumoren. Zu den wichtigsten Kriterien für die Unterscheidung zwischen Melanom und melanozytärem Naevus zählen die Asymmetrie und unscharfe Begrenzung des Melanoms, während Naevi meist symmetrisch aufgebaut und scharf durch Nester begrenzt sind. Wenn man sich durch Randschnitte selbst seiner Beurteilungsgrundlage beraubt, muss die Diagnose in manchen Fällen offen bleiben.

Über die Durchführung einer kompletten Randschnittdiagnostik entscheidet nicht allein der Dermatopathologe; immer häufiger wird diese Form der Schnittrandkontrolle gezielt vom Chirurgen angefordert. Der Chirurg muss daher mit Vor- und Nachteilen der Methode vertraut sein. Bei kleinen melanozytären Tumoren, die klinisch nicht eindeutig einzuordnen sind und knapp exzidiert wurden, sollte eine komplette Randschnittdiagnostik unterbleiben.



► *Knapp exzidierter junktionaler melanozytärer Tumor. Auf Verlangen des Chirurgen, der zur Sicherung der Vollständigkeit der Exzision eine komplette Randschnittdiagnostik forderte, wurden im Labor die Ränder des Exzidates vor der weiteren Verarbeitung abgetrennt. Der Tumor grenzt daher im vorliegenden Schnitt an beide seitlichen Ränder. Dies ist ein durch die Zuschneidetechnik bedingtes Artefakt. Die gesondert untersuchten Randschnitte wiesen keine Tumorreste auf.*



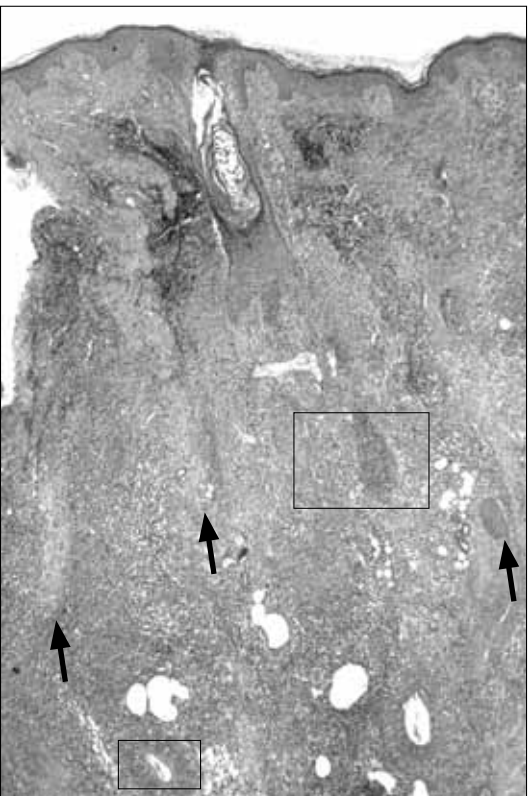
► *Der Tumor besteht vornehmlich aus einzeln gelegenen Melanozyten, die auch in höheren Epidermislagen nachweisbar sind. Diese Veränderungen simulieren ein Melanom, sind aber wahrscheinlich Folge einer Irritation, auf die auch die den Tumor bedeckende Parakeratose (Pfeil) hinweist. Da infolge der kompletten Randschnittdiagnostik Symmetrie und Begrenzung des Tumors nicht sicher beurteilbar sind, ist die Diagnose eines irritierten junktionalen Naevus jedoch nur mit Vorbehalt zu stellen.*

Klinische Befunde – histopathologisch erläutert

▲ *Rosazea mit Rötung sowie follikulären Papeln und Pusteln (Pfeile) an Stirn und Wangen. Die Papeln sind teils innerhalb, teils außerhalb der geröteten Bereiche gelegen.*

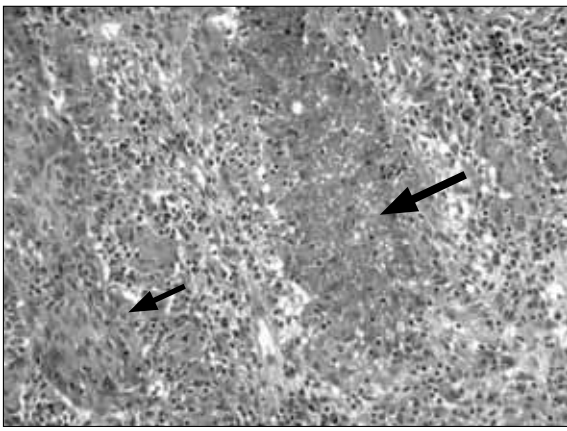
Über Ätiologie und Pathogenese der Rosazea ist nur wenig bekannt. Das gilt vor allem für das frühe, erythematöse Stadium. Die Beobachtung, dass Patienten mit Rosazea zu Gesichtsrötungen neigen, die lange persistieren und durch alles, was Gefäßerweiterungen induziert, wie Sonne, Hitze, Alkohol und scharfe Speisen, aggraviert werden können, ist fast schon alles, was die Wissenschaft an Erkenntnissen produziert hat; die Mechanismen, die für die Gefäßreaktionen verantwortlich sind, und der Zusammenhang mit pustulösen und granulomatösen Manifestationen der Rosazea liegen völlig im Dunkeln. Bezüglich der Rosazea papulopustuloa ist zumindest klar, dass den Effloreszenzen eine Follikulitis zugrunde liegt, obwohl selbst diese offensichtliche Tatsache von manchen Autoren bestritten wird. Klinisch zeigen Papeln und Pusteln der Rosazea meist einen deutlichen Bezug zu Haarfollikeln; histopathologisch sieht man in floriden Fällen ein Infiltrat aus Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten in und um Follikelinfundibula, assoziiert mit erweiterten Gefäßen. In weniger akuten Fällen finden sich perifollikulär oft kleine Epitheloidzellgranulome, die als Folge einer abgelaufenen Follikelruptur zu interpretieren sind, wie dies auch bei Follikulitiden anderer Genese der Fall ist. Manchmal stellt sich die Ruptur eines Follikels in unmittelbarer Nachbarschaft eines Epitheloidzellgranuloms in Serienschnitten direkt dar.

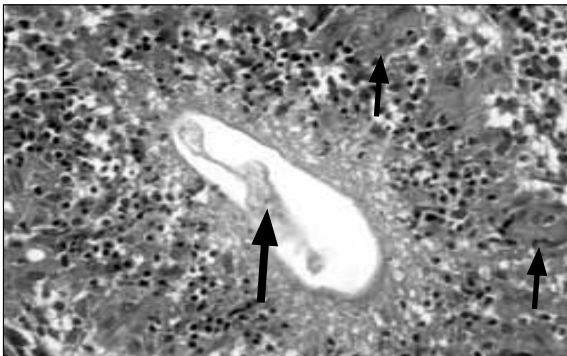
Die Ursache für die Follikulitiden im Rahmen der Rosazea ist jedoch unklar. Von einigen Autoren wird Propionibacterium acnes als Auslöser angeschuldigt, unter anderem wegen der manchmal günstigen Effekte einer antibiotischen Therapie. Ein anderer möglicher Auslöser ist Demodex folliculorum. Demodex-Milben weisen ihre höchste Dichte in Hautregionen auf, die von der Rosazea bevorzugt betroffen werden, werden ebenso wie die Rosazea mit zunehmendem Alter häufiger und kommen einigen Studien zufolge bei Rosazea-Patienten in größerer Zahl vor als bei gleichaltrigen Kontrollpersonen. Auch die therapeutische Wirksamkeit von Metronidazol bei der Rosazea wurde auf einen antiparasitären Effekt gegenüber Demodex folliculorum zurückgeführt. Da Demodex folliculorum jedoch ebenso wie Propionibacterium acnes zur residenten Flora der Haut gehört, ist der Nachweis allein unzureichend, um eine pathogenetische Rolle zu untermauern. Hierfür bedarf es zusätzlicher Befunde, und die liegen für Demodex vor. Nicht häufig, aber immer wieder, finden sich in histopathologischen Präparaten Anschnitte von Demodex folliculorum nicht nur in Haarfollikeln, wie dies physiologisch ist, sondern außerhalb der Follikel frei liegend in der Dermis, umgeben von einem Epitheloidzellgranulom. Diese Befunde legen nahe, dass



◄ *In der Übersichtsvergrößerung sieht man ein dichtes, perifollikulär betontes Entzündungsinfiltrat. Anstelle intakter Haarfollikel sind teilweise nur noch Follikelreste erkennbar (Pfeile).*

► *Im Verlauf des zentral gelegenen Haarfollikels findet sich ein Epitheloidzellgranulom mit Fibrin im Zentrum (großer Pfeil). Am linken Bildrand sind Reste von Follikelepithel angeschnitten (kleiner Pfeil).*





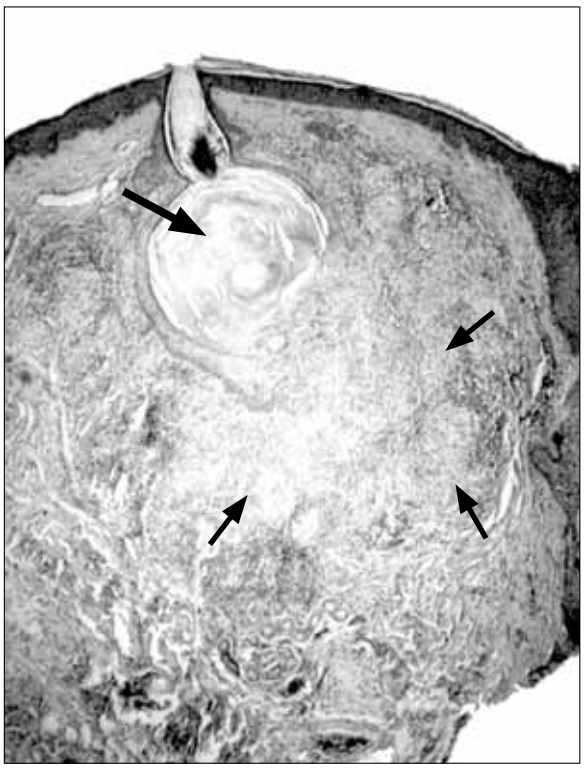
► *In der unteren Dermis sieht man ein großes Epitheloidzellgranulom mit vielen mehrkernigen histiozytären Riesenzellen (kleine Pfeile), in dessen Zentrum Anschnitte von Demodex folliculorum nachweisbar sind (großer Pfeil).*

das Granulom durch die Anwesenheit von Demodex in der Dermis induziert wurde. Wie sollte ein so großer Fremdkörper in der Dermis auch keine granulomatöse Entzündung induzieren? Die Frage, welche Rolle Demodex folliculorum für die Entstehung der Rosazea papulopustulosa im Allgemeinen spielt, ist damit nicht beantwortet. Einige Läsionen der Rosazea werden aber sicher durch eine Follikelruptur, den Übertritt von Demodex folliculorum in die Dermis und eine gegen dort befindliche Milbenanteile gerichtete granulomatöse Entzündungsreaktion herbeigeführt.

Das ist es !

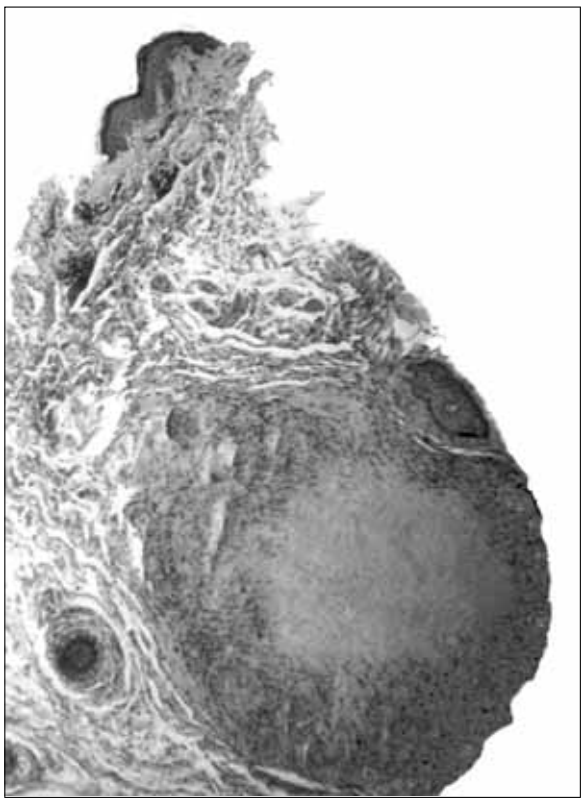
Es handelt sich um einen Lupus miliaris disseminatus faciei, ein Krankheitsbild, das ursprünglich als Tuberkulid beschrieben wurde, inzwischen jedoch dem Formenkreis der Rosazea zugerechnet wird. Diese Einordnung hat zur Bezeichnung »granulomatöse Rosazea« geführt, die jedoch ebenfalls nicht ideal ist, da Granulome auch bei anderen Manifestationen der Rosazea vorkommen. Ebenso wie bei anderen Rosazeaformen werden die Granulome des Lupus miliaris disseminatus faciei durch eine Ruptur von Haarfollikeln und einen Übertritt des Follikelinhalts in die Dermis hervorgerufen. Als histopathologische Besonderheit weisen die Granulome des Lupus miliaris disseminatus faciei oft große zentrale Nekrosezonen auf.

► *Biopsat eines Lupus miliaris disseminatus faciei: man sieht ein zystisch erweitertes Follikelinfundibulum (großer Pfeil), das fokal rupturiert ist. Der Haarfollikel wird von Epitheloidzellgranulomen (kleine Pfeile) umgeben, die im Bereich der fehlenden Follikelwand am stärksten ausgeprägt sind.*



Das klinische Bild des Lupus miliaris disseminatus faciei ist sehr charakteristisch: man sieht kleine, monomorphe, gelbbraune Papeln im Gesicht unter Betonung der zentrofazialen Areale (Stirn, Wangen, Periokular-, Perinasal- und Perioralregion). In der Regel fehlen zusätzliche Zeichen einer Rosazea, wie Erytheme, Teleangiektasien oder Pusteln. Das Fehlen von Pusteln und Komedonen spricht gegen eine Akne vulgaris. Bei einer Akne excoriée finden sich ebenfalls kleine, oft sehr monomorphe Papeln ohne Entzündungszeichen der umgebenden Haut, jedoch liegen meist auch Exkoriationen vor. Die Sarkoidose kann mit kleinen, monomorphen, gelbbraunen Papeln einhergehen, zeigt jedoch keine Prädilektion für die Zentrofazialregion. Im Gegenteil betrifft die kleinpapulöse Variante der Sarkoidose meist Stamm und Extremitäten, während sich die Sarkoidose im Gesicht meist in Form eines Lupus pernio manifestiert. Mehrere kleine, monomorphe, gelbraune Papeln in der Zentrofazialregion müssen daher in erster Linie an einen Lupus miliaris disseminatus faciei denken lassen.

► *Nach weiterem Aufschneiden des Blockes sieht man in der unteren Dermis ein Epitheloidzellgranulom mit ausgedehnter zentraler Nekrose. Die großen zentralen Nekrosezonen sind für die Granulome des Lupus miliaris disseminatus faciei besonders typisch. Follikelreste in der Nähe des Granuloms stellen sich anschnittbedingt nicht dar.*



Dermatologie – einmal anders

Die molekulare Diagnostik des malignen Melanoms

»No one should die of malignant melanoma!« Diese Forderung wurde vor über 20 Jahren von A. Bernard Ackerman aufgestellt, der darauf hinwies, dass *»wir das ganze diagnostische und therapeutische Know-how haben, um das maligne Melanom in einem heilbaren Stadium zu entfernen.«* Die klinischen und histopathologischen Kriterien zur Frühdiagnose des Melanoms seien inzwischen *»fest etabliert«,* wie zum Beispiel klinisch die Asymmetrie, unregelmäßige Färbung und unregelmäßige Begrenzung sowie histopathologisch Unterschiede in Form und Größe der Nester, Melanozyten tief im Adnexepithel und Melanozyten in höheren Epidermislagen. Da in der Regel Jahre vergingen, ehe die Dermis infiltriert würde, sei die Zeit auf der Seite von Patienten und Ärzten. Es sei in erster Linie eine Frage der Ausbildung, um das Ziel zu erreichen, dass am Melanom heute ebenso wenige Patienten sterben müssten wie an anderen früher oft tödlichen Erkrankungen, von der Pneumokokken-Pneumonie bis hin zur Lungentuberkulose (J Am Acad Dermatol 1985; 12: 115–116).

Diese *»große Hoffnung«*, die 1985 von Ackerman ausgesprochen wurde, hat sich nur teilweise erfüllt, und der Grund dafür sind nicht allein Mängel in der Ausbildung. Nicht alle Melanome sind klinisch früh erkennbar, und die histopathologische Diagnose kann außerordentlich schwierig sein. In den letzten Jahren wurden solch schwierige Läsionen mehrfach Gruppen von »Experten« vorgelegt, um den Grad der Übereinstimmung bzw. Abweichung der Diagnosen zu messen. Zum Beispiel untersuchten im Rahmen des 21. Symposiums der International Society of Dermatopathology im Jahre 2000 in Graz sechs Melanomexperten 67 schwierige Pigmentzelltumoren. Eine komplette Übereinstimmung wurde in 49,3% und eine fast komplette Übereinstimmung mit nur einer Abweichung in 31,3% der Fälle registriert. Bei einigen diagnostischen Problemen, wie zum Beispiel dem frühen Melanoma in situ, dem desmoplastischen Melanom, dem desmoplastischen Naevus und dem Rezidiv-Naevus, waren die Diagnosen fast völlig konkordant. Dagegen gab es deutliche Abweichungen bei der Differenzialdiagnose zwischen Spitz-Naevi und »spitzoiden« malignen Melanomen. Dies, so hieß es in der Bewertung der Studie, sei *»ein Gebiet, auf dem das subjektive Urteil dominiert und objektive Kriterien noch unpräzise sind«* (Am J Dermatopathol 2001; 23: 237–241).

Diese Feststellung bezieht sich natürlich nicht auf die Differenzialdiagnose von Spitz-Naevus und Melanom im Allgemeinen, die in der Regel keine Probleme bereitet. Zahlreiche histopathologische Kriterien, wie zum Beispiel Symmetrie, scharfe Begrenzung, Dominanz von Nestern und gleichmäßige Verteilung der Melanozyten beim Spitz-Naevus im Gegensatz zu Asymmetrie, unscharfer Begrenzung, Dominanz einzelner gelegener Melanozyten und ungleichmäßiger Melanozytenverteilung beim Melanom, gestatten in der großen Mehrzahl der Fälle ein sicheres Urteil. Schwierigkeiten treten nur in Einzelfällen auf, bei denen einige Kriterien für ein Melanom und andere für einen Spitz-Naevus sprechen, zum Beispiel bei Läsionen, die scharf begrenzt und etwa symmetrisch aufgebaut sind, aber eine Dominanz einzeln gelegener Melanozyten in der Epidermis und eine ungleichmäßige Melanozytenverteilung aufweisen. Solche Einzelfälle, in denen die Befunde so stark vom üblichen Muster abweichen, dass eine diagnostische Entscheidung schwierig ist, gibt es in allen Bereichen der Dermatopathologie, von entzündlichen Dermatosen bis hin zu epithelialen Tumoren. Im Falle »atypischer Spitz-Naevi« ist die Situation deshalb besonders prekär, weil die Konsequenzen einer Fehldiagnose erheblich sein können, denn zum Zeitpunkt der Exzision sind die Läsionen oft bereits so dick, dass man im Falle eines Melanoms mit einer Metastasierung rechnen müsste. So besteht die Gefahr, dass nach der Diagnose eines Spitz-Naevus Metastasen auftreten, während andererseits vielleicht Patienten einer Lymphknotendissektion und Chemotherapie ausgesetzt werden, obwohl sie nichts anderes haben als einen harmlosen Naevus.

Um das diagnostische Dilemma zu lösen, wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Karten gezogen, die sich nicht als Trümpfe erwiesen. So versuchte man, der Diagnose durch die immunhistochemische Bestimmung des Anteils proliferierender Melanozyten näher zu kommen. Dabei konnte gezeigt werden, dass Melanome statistisch eine höhere Proliferation aufweisen als Spitz-Naevi. Allerdings ist auch bei Spitz-Naevi der Proliferationsgrad hoch, nicht selten höher als bei vielen Melanomen, so dass eine Berücksichtigung der Proliferation in differenzialdiagnostisch schwierigen Einzelfällen problematisch ist und nur im Falle einer fast fehlenden oder extrem hohen Proliferation zur Diagnose beitragen kann (siehe z.B. Am J Clin Pathol 2004; 122: 491–494). Ein anderer Weg, der beschritten wurde, um in Zweifelsfällen die Diagnose zu sichern, ist die Biopsie des Sentinel-Lymphknotens. Der Nachweis von Melanozyten im Lymphknoten wurde als Beweis für eine Metastasierung und damit für die Diagnose eines Melanoms betrachtet. Dies ist jedoch nicht zutreffend, da Lymphknoten häufig kleine Absiedlungen von Naevuszellen aufweisen, meist in Form von Nestern im Bereich der Kapsel oder der Trabecula. Wenn diese Melanozyten nicht stark atypisch

sind oder zahlreiche Mitosen aufweisen, beweist ihr Vorkommen in Lymphknoten gar nichts (Am J Dermatopathol 2003; 25: 355–356).

Glücklicherweise steht inzwischen ein weiterer Kartenstapel zur Verfügung, mit dem es gelingen kann, das diagnostische Blatt zu verbessern. Dieser Stapel ist die Molekularpathologie, und die Karten sind einzelne Chromosomenaberrationen oder Mutationen, die für Melanome oder Spitz-Naevi typisch sind. Diese Karten sind noch neu, und ihr Wert ist nicht genau bekannt. Dennoch weiß man inzwischen genug über sie, um sie ins diagnostische Blatt einzubauen.

Der neue Kartenstapel ist recht dick, denn Melanome können viele verschiedene genomische Veränderungen aufweisen: so finden sich Änderungen in der Anzahl der Chromosomen, Translokationen (Fragmente eines Chromosoms brechen ab und verbinden sich mit einem anderen Chromosom), Deletionen (Teilbereiche von Chromosomen gehen verloren) und Amplifikationen (Teilbereiche von Chromosomen vervielfachen sich). Mit der Methode der komparativen genomischen Hybridisierung wurden von Boris Bastian und Mitarbeitern Ende der 90er Jahre Verluste von Chromosom 9p (in 82% der untersuchten Melanome), 10q (in 63%), 6q (in 28%) und 8p (22%) sowie Zugewinne von Chromosom 7p (in 50%), 8q (in 34%), 6p (in 28%) und 1q (in 25%) beschrieben (Cancer Res 1998; 58: 2170–2175). Keine dieser Veränderungen wurde bei Spitz-Naevi festgestellt, bei denen in den meisten Fällen keine genomischen Aberrationen nachweisbar waren. Einige Spitz-Naevi wiesen lediglich einen Zugewinn von Chromosom 11p auf, der sich wiederum bei keinem der untersuchten Melanome nachweisen ließ (J Invest Dermatol 1999; 113: 1965–1969).

Leider ist die komparative genomische Hybridisierung sehr aufwändig. Das Prinzip besteht darin, aus dem Tumor extrahierte DNA und normale DNA mit zwei unterschiedlichen Fluorochromen zu markieren und an Metaphase-Chromosomen zu hybridisieren. Da diese Hybridisierung kompetitiv erfolgt, sind die Fluorochrome bei Fehlen genomischer Veränderungen innerhalb des Tumors in gleicher Intensität nachweisbar, während chromosomale Veränderungen zu einer Verschiebung der Färbung in die eine oder andere Richtung führen. Auf diese Weise gelingt es, Zugewinne oder Verluste von Chromosomen oder Chromosomenbruchteilen im gesamten Tumor-Genom zu detektieren. Die Methode erlaubt dagegen keine Aussagen über Veränderungen in individuellen Zellen, balancierte Translokationen oder Mutationen einzelner Gene.

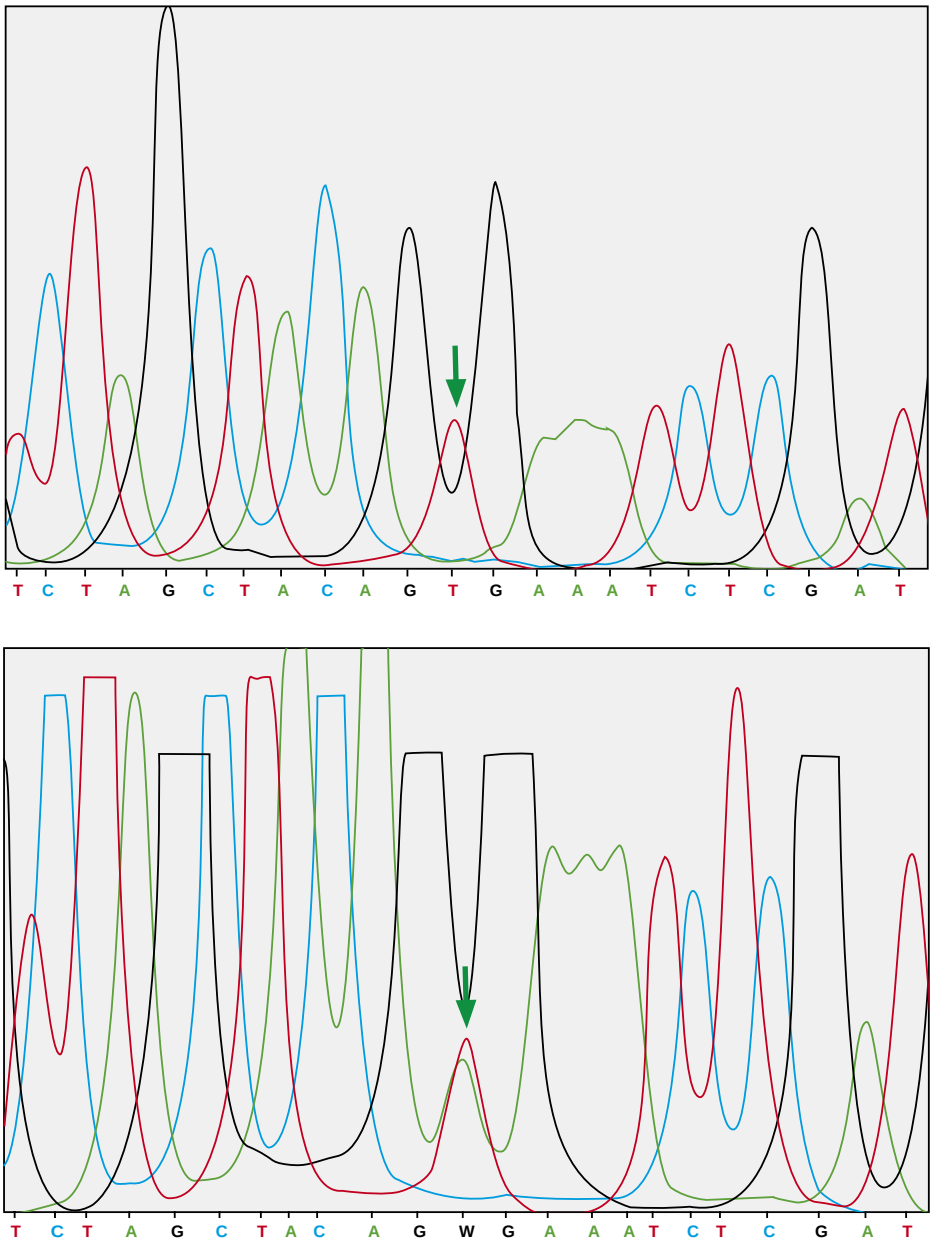
Allerdings hat die komparative genomische Hybridisierung zur Identifikation von Genveränderungen beigetragen, die für Melanome charakteristisch sind und die sich, wenn sie einmal bekannt sind, mit sehr viel weniger Aufwand nachweisen lassen. So findet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 9 (9p), dessen Verlust die häufigste chromosomale Aberration beim Melanom darstellt, das Tumor-Supressor-Gen p16. Auf dem langen Arm von Chromosom 10, der nach verschiedenen Studien in bis zu 60% der Melanome verloren geht, ist im Bereich der Bande 23 (10q23) das Gen des Wachstumssuppressors PTEN/MMAC lokalisiert. Vor allem bei akralen Melanomen wurde eine Amplifikation des Onkogens cyclin D1 auf Chromosom 11q13 beschrieben (Cancer Res 2002; 62: 3200–3206). Darüber hinaus sind auch Punktmutationen bekannt, wie zum Beispiel eine Mutation der Base 1796 von T zu A auf einem Allel des B-RAF-Gens (J Invest Dermatol 2003; 121: 1160–1162).

Mit geeigneten Primern lassen sich solche Punktmutationen durch eine PCR mit anschließender Sequenzierung nachweisen. Die Deletion von Genen kann mit einer anderen, einfacheren PCR-Methode nachgewiesen werden, der Untersuchung auf den Verlust eines Allels (»loss of heterozygosity«, LOH). Diese Untersuchung macht sich den Umstand zunutze, dass sich die Allele einiger Genorte auf den beiden homologen Chromosomen in ihrer Länge unterscheiden. Manche Genorte kommen beim Menschen in bis zu 20 unterschiedlich langen Allelen vor, so dass es wahrscheinlicher ist, zwei verschiedene Allele zu besitzen (heterozygot) als zwei gleiche (homozygot). Solche stark variablen Regionen in der Nähe von Tumorsuppressorgenen werden als Marker verwendet, deren Verlust auf den Verlust des benachbarten Tumorsuppressorgens schließen lässt. Falls in einem Tumor ein Allel partiell oder ganz verloren gegangen ist, äußert sich dies in einer Reduktion bzw. im Verschwinden des einen Produktes im Vergleich zum normalen Gewebe: das normale Gewebe weist dann zwei unterschiedlich lange Allele auf (heterozygot), das Tumorgewebe nur ein Allel. Um den Verlust des heterozygoten Zustandes festzustellen, müssen daher in zwei PCRs stets Tumor und normales Gewebe des gleichen Patienten untersucht werden.

Genveränderungen können aber auch direkt mit spezifischen Sonden nachgewiesen werden. Dies geschieht vor allem mittels der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), bei der mit Fluorochromen markierte DNA-Sequenzen an die DNA der zu untersuchenden Zellen hybridisiert werden. Bei Betrachtung unter dem Fluoreszenz-Mikroskop weist im Normalfall jede Zelle zwei Signale auf. Liegt nur ein Signal vor, ist das entsprechende Gen auf einem Allel verloren gegangen. Liegen mehr als zwei Signale vor, ist das Gen amplifiziert. Mit der FISH-Technik kann man also nicht nur Genverluste, sondern auch Amplifikationen nachweisen. Darüber hinaus lassen sich Translokationen erkennen, indem man eine Hybridisierung mit unterschiedlich markierten Gen-Sonden durchführt. Zur Identifikation der Chromosomen werden Sonden gegen die Zentromeren verwendet, die auch als interne Kontrollen dienen, um nachzuweisen, dass die Hybridisierung geklappt hat. Durch Zentromeren-Sonden lassen sich auch Verluste oder Zugewinne ganzer Chromosomen nach-

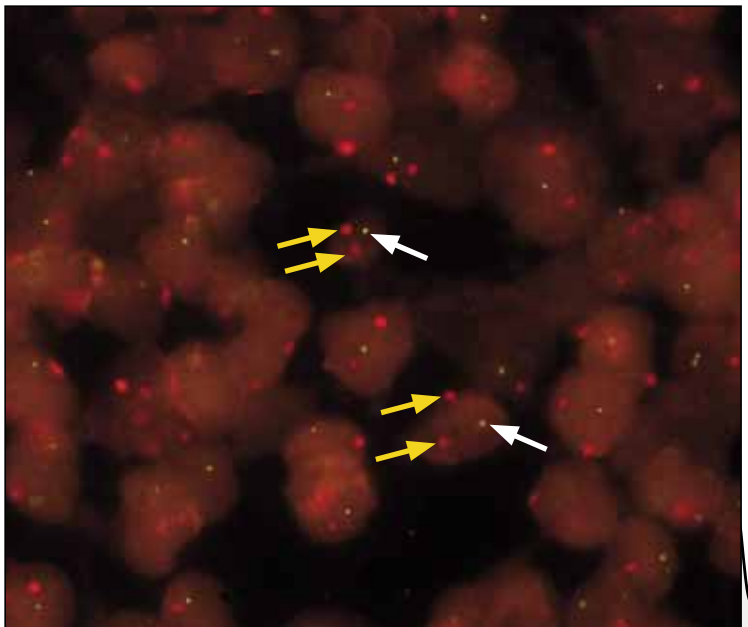
weisen und von Verlusten oder Amplifikationen einzelner Gene abgrenzen. Ein weiterer Vorteil der FISH-Technik besteht darin, dass man nicht nur Kerne in der Metaphase, sondern auch Interphase-Kerne untersuchen kann. Mit anderen Worten lässt sich die Untersuchung an gewöhnlichen Gewebeschnitten durchführen, so dass man genau erkennt, ob man es zum Beispiel mit der DNA von Tumorzellen oder begleitenden Entzündungszellen zu tun hat und ob eine besondere Genveränderung in allen oder nur in einem Teil der Tumorzellen nachweisbar ist. Gerade beim Melanom, das genetisch sehr instabil ist, finden sich Genveränderungen häufig nur in einem Teil der Tumorzellen und sind deshalb mit anderen Techniken, wie der LOH-Untersuchung und der komparativen genomischen Hybridisierung, oft nicht nachweisbar.

Die meisten Arbeiten, die sich mit genetischen Veränderungen bei melanozytären Tumoren beschäftigen, sind noch rein experimentell; sie verfolgen das Ziel, das Spektrum der Genveränderungen zu erfassen, Mutationen, die in einem frühen Entwicklungsstadium auftreten, von solchen abzugrenzen, die sich erst im Laufe der weiteren Tumorprogression entwickeln, und die biologische Bedeutung bestimmter Onkogene für die Entwicklung melanozytärer Tumoren zu erkennen. Daneben gibt es jedoch auch schon Arbeiten, die besondere differenzialdiagnostische Probleme zum Gegenstand haben, vor allem die Unterscheidung von Spitz–Naevus und »spitzoidem« Melanom. Zum Beispiel ist das p16-Gen, das bei Melanomen häufig verloren geht, bei Spitz-Naevi meist stark



▲▲ *DNA-Analyse einer Sequenz des B-RAF-Gens. Die Basen der DNA sind in den Farben grün (Adenin), rot (Thymin), blau (Cytosin), und scharz (Guanin) dargestellt. An Position 1796 des B-RAF-Gens findet sich normalerweise auf beiden Allelen Thymin, so dass in Elektrophorese lediglich ein roter Peak nachweisbar ist (Pfeil).*

▲ *Im Falle einer Mutation von T zu A auf einem Allel des B-RAF-Gens, die bei vielen Melanomen und manchen Naevi nachweisbar ist, sieht man an Position 1796 neben dem roten Peak für Thymin auch einen grünen Peak für Adenin (Pfeil).*



◄ *Analyse des p16-Gens auf Chromosom 9p21 bei einem malignen Melanom durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung mit einer grünmarkierten Sonde. Anstelle von zwei Genen auf den beiden homologen Chromosomen ist nur ein Gen pro Zelle nachweisbar; das andere ist verloren gegangen (weiße Pfeile). Mit einer rot markierten Sonde gegen das Zentromer von Chromosom 9 kann nachgewiesen werden, dass die Untersuchung geklappt hat und dass beide Chromosomen 9 in den Tumorzellen erhalten sind (gelbe Pfeile).*

Wegen der Schnittdicke liegen die Chromosomen nicht immer in der gleichen Ebene; zudem kommen Überlagerungen von Kernen vor, so dass teilweise der Eindruck entsteht, es seien im gleichen Kern nur ein oder drei rote Punkte vorhanden. Die Beurteilung wird am Mikroskop durch Einstellen unterschiedlicher Ebenen mit der Mikrometerschraube erleichtert.

verschiedenen melanozytären Naevi beschrieben, bei Spitz-Naevi aber bislang noch nicht beobachtet (J Cutan Pathol 2004; 31: 266–270). In einer neueren vergleichenden Studie fanden sich B-RAF- und N-RAS-Mutationen bei »spitzoiden« Melanomen in jeweils fast 90%, aber nicht bei einem einzigen Spitz-Naevus (Am J Surg Pathol 2005; 29: 1145–1151).

Diese Angaben werden durch unsere eigenen Untersuchungen im Wesentlichen bestätigt. Ein Vergleich von histopathologisch eindeutigen Melanomen und melanozytären Naevi im Hinblick auf loss of heterozygosity an vier Genorten in der Nähe von p16 (auf Chromosom 9p), einem Genort in der Nähe von PTEN (auf Chromosom 10q) sowie dem LPL-Locus (auf Chromosom 8p) ergab einen Allelverlust an mindestens einem Genort bei zehn von fünfzehn Melanomen, während zehn untersuchte Naevi unauffällig waren. Die B-RAF-Mutation fanden wir bei etwa der Hälfte der untersuchten Melanome, während wir sie bei Spitz-Naevi nie nachweisen konnten. Auch durch FISH-Untersuchungen konnten wir bei einigen Melanomen Verluste von p16 und PTEN feststellen.

Diese Befunde sind derzeit nur mit großer Zurückhaltung zu bewerten. Größere Studien stehen noch aus, mit ihren Ergebnissen ist erst in den nächsten Jahren zu rechnen. Eine dieser Studien werden wir am Zentrum für Dermatopathologie selbst durchführen; ein mit Bundesmitteln gefördertes Forschungsprojekt, das die Entwicklung eines FISH-Sondensets für Melanome zum Ziel hat, wird sich über mindestens drei Jahre erstrecken. Trotz der noch dürftigen Datenlage können molekulare Untersuchungen aber schon jetzt bei schwierigen Präparaten wichtige Entscheidungshilfen geben. In den seltenen Fällen, die histopathologisch keine sichere Unterscheidung zwischen Melanom und Naevus erlauben, in denen der Subjektivität des Untersuchers Tür und Tor geöffnet sind und in denen derselbe Untersucher an verschiedenen Tagen zu unterschiedlichen Bewertungen gelangt, ist jedes zusätzliche objektive Kriterium, jede Karte mehr willkommen. Schon heute sind die Karten aus dem Stapel der Molekularpathologie wesentlich wertvoller als andere Karten, die für diesen Zweck propagiert wurden, wie die Bestimmung des Anteils proliferierender Zellen oder die Biopsie des Sentinel-Lymphknotens. Angesichts der erheblichen Konsequenzen einer Fehldiagnose ist es in solchen diagnostischen Grenzfällen leichtfertig, auf die Vorteile der »einen Karte mehr« zu verzichten.

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