

Abb 1: Demodex-Milben
in einem Haarfollikel

Möglichkeiten und Grenzen der Dermatohistopathologie

Gerhard Loesenbeck

Als relativ junges Teilgebiet der Pathologie hat die Dermatohistopathologie in den letzten Jahren eine schnelle Entwicklung genommen. Der Wissenszuwachs bei Hauterkrankungen ist groß und der Bedarf an einer tiefen Diagnose bei Hautproblemen steigt ständig. Die Dermatohistopathologie nimmt mittlerweile in der dermatologischen Diagnostik eine Schlüsselstellung ein. Die Diagnose vieler Hauterkrankungen ist ausschließlich mit der histologischen Untersuchung von Stanzbiopsien möglich. Ebenso gilt dies für den Ausschluss vieler Erkrankungen. Keine andere Untersuchungstechnik hat eine derart breite Aussagekraft. Die Untersuchung von Hautstanzen durch einen spezialisierten Pathologen sollte daher schon am Anfang der Diagnostik eines Hautpatienten stehen, spätestens aber nach dem ersten erfolglosen Therapieversuch durchgeführt werden.

Probenentnahme

Eine ungeeignete Probenentnahme und -einsendung kann eine histologische Untersuchung bis zur Undurchführbarkeit einschränken. Die wichtigsten Fehler aus der Sicht des Pathologen sind:

- zu kleine Proben: aus Gewebeproben mit Kantenlängen unter 2 mm läßt sich selten eine pathohistologische Diagnose stellen.
- ungeeignete Fixation: keine Fixation oder ein falsches Medium wie Alkohol führen zu Autolyse oder Artefakten bis hin zur vollständigen Unbrauchbarkeit der Probe.
- falsche Entnahmetechnik: besonders negativ wirken sich Quetschungen (Klemmen, Pinzetten o.ä.) und Elektrokoagulationen aus.
- zu wenig Proben: bei vielen dermatologischen Problemen gibt es nur subtile oder auch mehrere relevante Befunde. Eine einzelne Biopsie kann leicht wichtige Veränderungen verfehlen.
- zu spät entnommene Proben: nach Jahren verschiedenster Therapien sind Veränderungen chronisch und oft nicht mehr diagnostisch aussagekräftig.
- ohne Vorbericht: die Kenntnis über das klinische Bild einschließlich des Ansprechens auf Therapie sind bei der Gewichtung von Befunden unerlässlich.

Wichtig für eine erfolgreiche Untersuchung sind:

- Stanzbiopsien: mehrere Biopsien mit einem Durchmesser von (0,4-)0,6 cm sollten aus typischen Lokalisationen entnommen werden und sofort in Formalin (4-10%) fixiert werden. So besteht die Aussicht, primäre und damit diagnostisch relevante Veränderungen in gut beurteilbarem Zustand einzusenden.
- rechtzeitig bioptieren: die Biopsie sollte der Einstieg in eine dermatologische Problematik sein, zum einen sind dann die Veränderungen noch frisch und daher eher aussagekräftig und zum anderen kann eine rechtzeitige Diagnose lange vergebliche Therapien verhindern.
- mit relevantem Vorbericht: besonders hilfreich ist die Auflistung von Differentialdiagnosen. Dies ermöglicht dem Pathologen, sich das klinische Bild vorzustellen, und es besteht der große Vorteil, die Differentialdiagnosen auch bei wenig spezifischen Befunden diskutieren und gewichten zu können.

„Pattern analysis“

Das histologische Auswertungssystem der „pattern analysis“ hat die Hautpathologie revolutioniert. Dieses System der „Musteranalyse“ bezieht sich auf das Verteilungsmuster von Veränderungen in der Haut. Der Pathologe betrachtet dabei die Biopsie zunächst in der Lupenvergrößerung, ohne sich gleich auf Details in stärkeren Vergrößerungen zu konzentrieren.

In der Übersichtsuntersuchung können oft schon hinweisende Muster erkannt werden, die zu einer verdachtsweisen Zuordnung zu einem Formenkreis führen. Dies kann danach bei einer genaueren Betrachtung in höheren Vergrößerungen abgeklärt werden. Dieses sehr spezielle und komplexe System soll an dieser Stelle nur exemplarisch erörtert werden. So deutet ein Entzündungsmuster mit hyperplastischer Epidermis und einer oberflächlichen und perivasikulären Entzündung zum Beispiel auf eine Überempfindlichkeitsreaktion hin. Falls zum Beispiel eine noduläre und perifollikuläre Entzündung in der Übersicht gesehen wird, wird man anschließend im Follikelbereich nach der Ursache dafür suchen und möglicherweise intrafollikulär Dermatophyten oder Demodex-Milben finden. Das

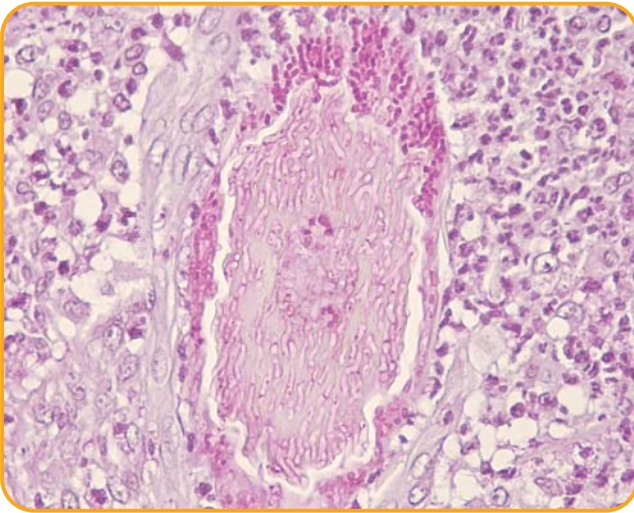


Abb 2: Dermatophytose:
Dermatophyten um
einen Haarschaft

Prinzip der „pattern analysis“ beruht also darauf, über die Art und Lokalisation der Veränderungen und insbesondere der Entzündung Hinweise auf die mögliche Ursache zu erhalten.

Pathohistologische Zuordnung zu Formenkreisen

Wünschenswert ist natürlich eine ätiologische Diagnose durch eine histologische Untersuchung, was naturgemäß nur bei einem kleineren Teil der Fälle gelingen kann. Dies liegt daran, dass es viele Veränderungen gibt, die eine niedrige Spezifität aufweisen.

Ein weiteres Problem stellt häufig die Überlagerung verschiedener Formenkreise dar. Neben einer sehr oft auftretenden Überempfindlichkeitsreaktion kann es durch die Beteiligung von neutrophilen Granulozyten im Entzündungsbild oder sogar mit Pustel-

/Krustenbildung oder Ulzera zu dem Hinweis auf eine bakterielle Beteiligung kommen. Diese jeweiligen Entzündungsbilder sind längst nicht immer der Beweis für eine primär ursächliche Atopie oder eine Pyodermie sondern geben zunächst nur Hinweise auf eine Beteiligung der jeweiligen Formenkreise. Nur mit genauer Kenntnis des gesamten klinischen Bildes lassen sich dann die oft sehr variablen Formenkreise gewichten, sehr oft auch nur verdachtsweise. Bei der ersten Einteilung durch die Histologie kann zunächst ein sehr grobes Raster angelegt werden, welches aber bereits zum Ausschluss sehr vieler Krankheiten führen kann, z.B.:

- ▶ Entzündliche oder nicht entzündliche Hauterkrankung
- ▶ Hinweise für eine infektiöse Genese
- ▶ Hinweise für eine hormonell-metabolische Problematik
- ▶ Hinweise für eine Tumorerkrankung
- ▶ Hinweise für eine immunvermittelte/autoimmune Genese
- ▶ Hinweise für eine genetische Abweichung/Dysplasie

Falls es für die genannten Gruppen histologische Hinweise gibt, ist dies von großer klinischer/therapeutischer Bedeutung, auch wenn noch keine ätiologische Diagnose zu stellen ist.

Ausgewählte dermatologische Formenkreise

Es ist an dieser Stelle nicht möglich, alle dermatologischen Formenkreise abzuhandeln. Es soll beispielhaft anhand wichtiger Formenkreise und Erkrankungen erläutert werden, welchen Beitrag die Histologie zur Diagnosefindung leisten kann.

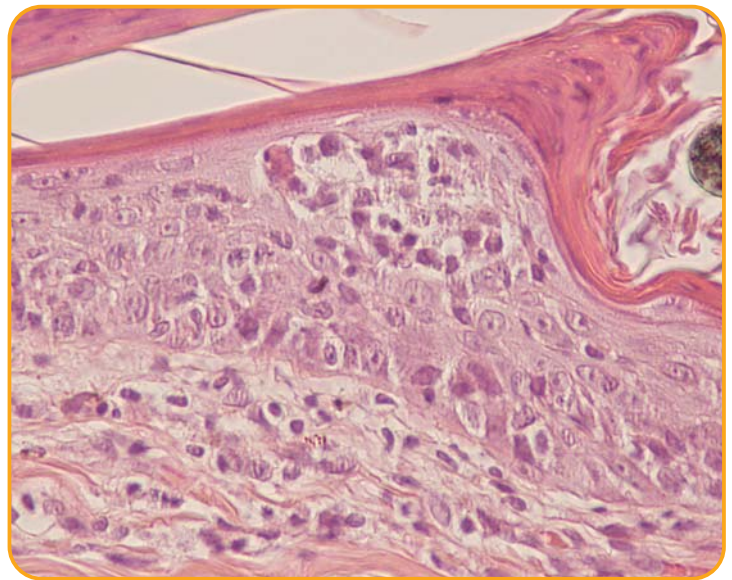


Abb. 3: Lymphozytäre Tumorzellen in der Epidermis bei einem epitheliotropen Lymphom

Hyperplastische Dermatitis

Diese morphologische Diagnose mit einer oberflächlich perivaskulären, mononukleären Entzündung oder auch mit Beteiligung eosinophiler oder neutrophiler Granulozyten ist das häufigste Entzündungsbild in der Hautpathologie. Es ist gleichzeitig am wenigsten aussagekräftig und spricht zunächst nur für das Vorliegen einer kutanen Überempfindlichkeitsreaktion, die bei zahlreichen Erkrankungen primär oder sekundär auftreten kann. Eine genaue Kenntnis des Falles ist daher unerlässlich, um weitere Eingrenzungen vorzunehmen oder einen Verdacht zu äußern, der dann gegebenenfalls zu einer weiteren Diagnostik oder einleitenden Therapie führt, welche wiederum diagnostisch von Bedeutung sein kann. Für die Differenzierung der Erkrankungen: Atopie, Futtermittelreaktion, Kontaktreaktion ist weniger eine histologische Unterscheidung möglich, als vielmehr eine Eingrenzung aus der Summe aller klinischen Merkmale und Untersuchungsergebnisse.

Bei einer Eosinophilie wird man differentialdiagnostisch Ektoparasiten in Erwägung ziehen, aber auch zahlreiche andere Reaktionen sind denkbar. Neutrophile Granulozyten können Hinweis auf eine bakterielle Beteiligung sein. Eine Gewichtung ist aber wieder klinisch vorzunehmen. So ist bei einer primären Pyodermie immer auch eine Überempfindlichkeitsreaktion nachweisbar, ebenso wie es bei einer Atopie oft zu einer unterschiedlich ausgeprägten bakteriellen Beteiligung kommt.

Infektiöse Dermatitis

Bei den verschiedenen Infektionserkrankungen ist die Diagnose jeweils vom Erreger abhängig. Neben dem histologischen Direktnachweis können zum Beispiel kulturelle Untersuchungen erforderlich sein. Bei einigen Erkrankungen ist das Entzündungsmuster für die Diagnose sehr wichtig.

Die Diagnose einer bakteriell bedingten Pyodermie lässt sich histologisch zwar bestätigen, ohne das Gesamtbild ist die Gewichtung aber schwierig. Ähnliches gilt bei Anwesenheit von Malassezia-Hefen.

Sowohl bei einer Dermatophytose als auch bei einer Demodikose gelingt oft der Direktnachweis. Das typische perifollikuläre Entzündungsbild ist für beide Erkrankungen hinweisend, so dass auch in den Fällen ohne direkten Nachweis bereits eine ziemlich zuverlässige Verdachtsdiagnose zu stellen ist.

Sowohl bei einer Sarcoptes-Infektion als auch bei einer Flohbissdermatitis zeigt sich oft das Bild einer hyperplastischen Dermatitis mit Eosinophilie. Die Flöhe sind naturgemäß histologisch nicht nachweisbar und auch bei den Sarkoptes-Milben gelingt dies nur sehr selten. Bei beiden Ektoparasitosen ist die Diagnose daher selten allein histologisch zu stellen. Die auch in Deutschland immer häufiger diagnostizierte Leishmaniose zeichnet sich durch ein typisches histologisches Bild mit einem oberflächlichen Band an histiozytären Zellen aus, in denen auch oft der direkte Erregernachweis gelingt.

Autoimmunerkrankungen/immunvermittelte Erkrankungen

Hierbei handelt es sich um ein breites Spektrum an Erkrankungen, bei denen es zu Gewebeschädigungen kommt. Dies geschieht entweder durch eine primäre Reaktion gegen körpereigenes Antigen (autoimmun) oder sekundär nach einer Immunreaktion gegen fremdes Antigen. Bei den vielfältigen Erkrankungen treten teils ähnliche Merkmale auf, teils kommen aber auch sehr spezifische Verände-

rungen vor. Die Möglichkeit einer histologischen Diagnose reicht daher von einem vagen Verdacht bis hin zur ziemlich abgesicherten Diagnose aufgrund pathognomonischer Veränderungen. Eine milde „interface“-Dermatitis, also eine Entzündung am Übergang von Dermis und Epidermis ist sicherlich nicht allein ausreichend für die Diagnose eines Lupus erythematodes. Falls sich aber bei einer pustulösen Erkrankung am Ohr einer Katze vom Zellverband abgelöste Keratinozyten finden lassen, also sich sogenannte Akantholyse nachweisen lässt, ist die Diagnose eines Pemphigus foliaceus nahezu sicher zu stellen. Ähnliches gilt für den Nachweis von massiven Apoptosen in allen Schichten der Epidermis. Dieses histologische Bild wäre sehr hinweisend auf ein Erythema multiforme.

Endokrinopathien

Der histologisch deutlichste Hinweis für das Vorliegen einer hormonellen Imbalanz sind telogene Haarfollikel, also in der inaktiven Phase befindliche Follikel. Über die Art der Endokrinopathie lässt dies noch keinen Aufschluss zu. Hier kann das klinische Bild weiterhelfen. Bei deutlich atrophischen Veränderungen ist insbesondere an ein Cushing-Syndrom zu denken, welches im Falle einer zusätzlichen Calcinosis cutis bereits histologisch diagnostizierbar ist.

Dysplastische Dermatosen

Missbildungen sind histologisch gut diagnostizierbar, gelegentlich ist es schwierig zwischen primären und sekundären Veränderungen zu unterscheiden. Bei den verschiedenen dysplastischen Syndromen sind häufig eine Alters- und Rassendisposition nachweisbar. Falls es sich zum Beispiel um eine Farbmutante handelt, ist bei entsprechenden morphologischen Abweichungen der Follikel mit intrafollikulären Melaninablagerungen die Diagnose einer Farbmutantenalopecie relativ sicher zu stellen.

Tumorerkrankungen

Diese Gruppe unterliegt weniger den spezifischen Anforderungen der Dermatohistopathologie sondern den allgemeinen Grundsätzen der Tumordiagnostik. Wenige Tumore werden durch die „pattern analysis“ näher charakterisiert. Ein Beispiel wäre der vermehrte Nachweis von atypischen, tumorverdächtigen lymphozytären Zellen in der Epidermis oder den Haarfollikelepithelien. In diesen Fällen sind durch das Muster der Veränderungen bereits frühe Formen von epitheliotropen Lymphomen (Mycosis fungoides) nachweisbar.

Literatur beim Verfasser
Dr. Gerhard Loesenbeck
Laboklin GmbH & CO. KG
Prinzregentenstr. 3
97688 Bad Kissingen
Loesenbeck@laboklin.de