

# **Paraneoplasien, Tumorsyntropien und Tumorsyndrome der Haut**

**M. Hagedorn  
G.F. Hauf  
C. Thomas**

**Springer-Verlag**  
Wien New York



# **Paraneoplasien, Tumorsyntropien und Tumorsyndrome der Haut**

**M. Hagedorn  
G.F. Hauf  
C. Thomas**

**Springer-Verlag**  
**Wien New York**



Priv.-Doz. Dr. MANFRED HAGEDORN  
Universitäts-Hautklinik, Freiburg i. Br., Bundesrepublik Deutschland  
Dr. GERHARD F. HAUF, Prof. Dr. CARLOS THOMAS  
Pathologisches Institut, Universität Freiburg i. Br., Bundesrepublik Deutschland

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

© 1978 by Springer-Verlag/Wien

Printed in the German Democratic Republic

Vertriebsrechte für die sozialistischen Länder:  
Akademie-Verlag Berlin

Mit 37 Abbildungen

ISBN 3-211-81465-5 Springer-Verlag Wien—New York  
ISBN 0-387-81465-5 Springer-Verlag New York—Wien

*Herrn Professor Dr. K. W. Kalkoff,  
Ordinarius für Dermatologie  
in Freiburg i. Br. von 1960—1978*

## Geleitwort

Mit der Formulierung des Titels dieser Gemeinschaftsarbeit von Pathologen (C. THOMAS und G. F. HAUF) und Dermatologen (M. HAGEDORN) ist die Absicht erkennbar, den Begriff Paraneoplasie nicht ausufern zu lassen, sondern ihn gegen Syntropien und Tumorsyndrome abzugrenzen, soweit das bei unserem derzeit noch lückenhaften Wissen über die inneren Zusammenhänge bei Zusammenreffen von Hauterscheinungen mit Tumoren möglich ist. Nun sind Krankheitserscheinungen, die nicht auf einer unmittelbaren lokalen Einwirkung der Geschwülste beruhen, die aber überzufällig häufig mit Tumoren kombiniert auftreten, in einem größeren Rahmen zu sehen. Sie sind nicht auf die Haut beschränkt, sondern spielen als hämatologische, endokrine, neuromuskuläre Befunde und in Form von Stoffwechselstörungen zahlenmäßig schon jetzt eine erhebliche Rolle. Als gegenüber den Hauterscheinungen schwerer erfaßbare, weil stärker verborgene Symptome dürften sie mit zunehmender Kenntnis und verbesserter Diagnostik mehr und mehr erkannt werden. In das Auge fallen aber zunächst die Hauterscheinungen, und es ist deshalb kein Zufall, daß mit der Acanthosis nigricans krankhafte Veränderungen der Haut am Anfang des Begriffes stehen, der später als Paraneoplasie umschrieben wurde. Ihren Ursprung in der Dermatologie teilen die Paraneoplasien mit vielen anderen Krankheiten, wie dem Lupus erythematodes, der Sarkoidose, der Sklerodermie u. a. Diese „Phylogenes“ der Nosologie wird im Einzelfall immer wieder bewußt oder unbewußt nachvollzogen werden, wofür allerdings die Kenntnis der Hauterscheinungen bzw. das Vermögen ihrer Analyse unerläßlich ist.

Aus dieser Sicht dürfte die vorliegende Monographie, in der Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung, histologische Tumortypen und Tumorlokalisationen sowie die formalpathogenetische Einordnung derjenigen Symptome der Haut aufgezeigt werden, die auf die Existenz eines Tumors im Organismus hinweisen, für Internisten, Chirurgen, Dermatologen, Pathologen, ja für jeden praktizierenden Arzt eine wertvolle Hilfe bedeuten.

Nicht unerwähnt sollte bleiben, daß die Problematik von Dermatosen bei malignen Tumoren innerer Organe erstmals dank der Initiative von J. HERZBERG 1969 in einem größeren Rahmen abgehandelt und monographisch dargestellt wurde. 1972 wurden in Venedig anläßlich des XIV. Congressus Internationalis Dermatologiae mit den „skin markers of internal malignancies“ die über die paraneoplastischen Dermatosen hinausgehenden Hauterscheinungen erörtert. Es ist unserem jugoslawischen Kollegen ŠALAMON (1977) zuzustimmen,

daß trotz ihrer Aktualität und Wichtigkeit diesen Fragen in neuen Lehrbüchern mit wenigen Ausnahmen nur wenig Platz eingeräumt wurde. Um so notwendiger erscheint mir ihre monographische Darstellung.

Freiburg, im Frühjahr 1978

KARL WILHELM KALKOFF

### Danksagung

Es ist uns eine angenehme Pflicht, Herrn Professor KNOTH, Direktor der Hautklinik der Städtischen Krankenanstalten Stuttgart-Bad Cannstatt, für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sowie für seine wertvollen Ratschläge zu danken. Nicht zuletzt möchten wir auch dem Springer-Verlag Wien für sein Interesse und Entgegenkommen unsere Anerkennung aussprechen.

Freiburg, im Juni 1978

M. HAGEDORN  
G. F. HAUF  
C. THOMAS

## Inhaltsverzeichnis

<b>I. Einleitung</b> . . . . .	1
Literatur . . . . .	3
<b>II. Kutane paraneoplastische Syndrome</b> . . . . .	6
1. Acanthosis nigricans maligna . . . . .	6
Literatur . . . . .	11
2. Ichthyosiforme und keratotische Hautveränderungen . . . . .	17
2.1. Akrokeratose . . . . .	17
2.2. Ichthyosis acquisita . . . . .	19
2.3. Tylosis palmaris et plantaris . . . . .	22
2.4. Palmar- und Plantarkeratosen . . . . .	24
Literatur . . . . .	25
3. Erytheme . . . . .	28
3.1. Erythema exsudativum multiforme . . . . .	28
3.2. Erythema figuratum . . . . .	32
3.3. Erythema gyratum repens . . . . .	36
Literatur . . . . .	39
4. Bullöse Dermatosen . . . . .	42
4.1. Dermatitis herpetiformis Duhring-Brocq . . . . .	42
4.2. Bullöses Pemphigoid . . . . .	46
4.3. Pemphigus vulgaris . . . . .	50
Literatur . . . . .	51
5. Akrodermatitis chronica atrophicans . . . . .	55
Literatur . . . . .	57
6. Erkrankungen der Haare . . . . .	59
6.1. Hypertrichosis lanuginosa et terminalis acquisita . . . . .	59
6.2. Mucinosis follicularis . . . . .	61
Literatur . . . . .	64
7. Pigmentstörungen bei Tumoren . . . . .	67
Literatur . . . . .	68
8. Erkrankungen der Hautgefäße . . . . .	68
8.1. Thrombophlebitis migrans . . . . .	68
Literatur . . . . .	69
9. Erkrankungen des Bindegewebes der Haut . . . . .	70
9.1. Dermatomyositis . . . . .	70
9.2. Lupus erythematodes . . . . .	75
9.3. Lungentumoren bei Sklerodermie . . . . .	80
9.4. Pankreastumoren beim Pfeifer-Weber-Christian-Syndrom . . . . .	80
9.5. Bronchuskarzinome bei Pachydermioideremie . . . . .	81
Literatur . . . . .	82

10. Stoffwechselstörungen . . . . .	88
10.1. Porphyria cutanea tarda . . . . .	88
Literatur . . . . .	91
11. Diskussion . . . . .	92
11.1. Allgemeine Häufigkeit der Paraneoplasien . . . . .	92
11.2. Hautveränderungen bei Paraneoplasien . . . . .	93
11.3. Tumoren mit kutaner paraneoplastischer Manifestation . . . . .	93
11.4. Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit kutanem paraneoplastischem Syndrom . . . . .	94
11.5. Zeitliche Zusammenhänge zwischen Paraneoplasie und Neoplasie . . . . .	95
11.6. Pathogenese des paraneoplastischen Syndroms . . . . .	95
11.7. Prognose der Tumoren mit einem kutanen paraneoplastischen Syndrom . . . . .	95
Literatur . . . . .	95
<b>III. Tumorsyntropie — multiple Tumoren . . . . .</b>	<b>97</b>
12. Herpes zoster . . . . .	97
Literatur . . . . .	100
13. Morbus Bowen und Tumoren der inneren Organe . . . . .	102
Literatur . . . . .	104
14. Multiple Haut- und Organtumoren . . . . .	105
Literatur . . . . .	107
15. Gutartige Hauttumoren und Tumoren innerer Organe . . . . .	108
15.1. Retikulohistiozytom . . . . .	108
15.2. Multiple Talgdrüsenadenome und Dickdarmkarzinome . . . . .	109
Literatur . . . . .	110
16. Hautmetastasen eines extrakutanen Primärtumors . . . . .	111
Literatur . . . . .	113
<b>IV. Tumorsyndrome . . . . .</b>	<b>114</b>
17. Phakomatosen — neurokutane Syndrome . . . . .	114
17.1. Die Neurofibromatose Recklinghausen . . . . .	115
17.2. Bourneville-Pringle-Syndrom . . . . .	116
17.3. Hippel-Lindau-Syndrom . . . . .	117
17.4. Sturge-Weber-Syndrom . . . . .	118
17.5. Basalzellaevus-Syndrom . . . . .	119
17.6. Das Louis-Bar-Syndrom (Ataxia teleangiectasia) . . . . .	122
18. Tumorsyndrome mit Hautveränderungen . . . . .	123
18.1. Das Peutz-Jeghers-Syndrom . . . . .	123
18.2. Das Gardner-Syndrom . . . . .	124
18.3. Alopecia areata und Cronkhite-Canada-Syndrom . . . . .	124
18.4. Das Karzinoid-Syndrom . . . . .	126
Literatur . . . . .	127
<b>V. Sachverzeichnis . . . . .</b>	<b>132</b>

## I. Einleitung

Erste Berichte über Hautveränderungen im Zusammenhang mit Tumoren wurden bereits in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts veröffentlicht. So wies im Jahre 1868 HEBRA auf die verstärkte Pigmentierung der Haut als mögliches Zeichen eines viszeralen Tumors hin. TROSSEAU (1877) machte auf das Zusammentreffen von Phlebitis und inneren Karzinomen, insbesondere von Pankreaskarzinomen, aufmerksam. Über das gemeinsame Vorkommen von papillären Hautwucherungen, Pigmentierungen und Geschwülsten innerer Organe berichtete DARIER (1893). Diese Hautveränderungen hatten bereits UNNA (1886), JANOVSKY (1890) und POLLITZER (1890) beobachtet. Im internationalen Schrifttum finden wir zahlreiche Einzelpublikationen sowie zusammenfassende Darstellungen, die sich mit dem Thema „Hautveränderungen als Zeichen eines malignen Tumors“ beschäftigen (siehe Literatur).

Seit Anfang dieses Jahrhunderts wird vermehrt auf zahlreiche Symptome aufmerksam gemacht, die zwar im Zusammenhang mit Tumoren auftreten, aber nicht durch eine direkte, das heißt lokale Einwirkung der Geschwulst oder einer Metastase hervorgerufen werden. Diese Befunde und Symptome, für die DENNY-BROWN (1948) den Begriff *paraneoplastisches Syndrom* vorschlug, umfassen unspezifische Stoffwechselstörungen, Blut- und Gefäßveränderungen, kardiovaskuläre Syndrome, Endokrinopathien, Paraproteinämien, Haut-, Muskel- und Nervensyndrome (UEHLINGER, 1966; THOMAS et al., 1972; THOMAS et al., 1974; THOMAS, 1975).

Um eine *Dermatose* als *paraneoplastisches Syndrom* zu bezeichnen, sollten folgende Kriterien erfüllt werden (SCHNYDER, 1971):

1. Die Veränderungen lassen sich nur durch den Tumor und keine andere Noxe erklären.
2. Nach Entfernung oder Rückbildung der Geschwulst bessert oder bildet sich die Dermatose zurück.
3. Rezidive oder Metastasen des Tumors führen erneut zum Aufflammen der Dermatose.
4. Es liegt eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der paraneoplastischen Hautveränderung und dem Tumor vor.
5. Haut- und Tumorsymptome treten gleichzeitig oder nahezu gleichzeitig auf.

Wichtig ist, daß Mikrometastasen oder eine lokale Tumordinfiltration als Ursache der Hautveränderungen ausgeschlossen werden.

Die Erfassung einer kutanen Paraneoplasie kann für die Diagnose, Prognose und möglicherweise auch für die Therapie eines Geschwulstleidens von Bedeutung sein.

Die verschiedenen kutanen Paraneoplasien lassen sich in Gruppen zusammenfassen (siehe Tab. 1). Sie sind von den *Tumorsyntropien* abzugrenzen: Hier treten bei einem Patienten gleichzeitig oder hintereinander 2 oder mehrere eigenständige und untereinander unabhängige Krankheiten auf, das heißt Leiden mit eigener formaler Pathogenese und Ätiologie. Als Beispiel einer derartigen Tumorsyntropie kann das Zusammentreffen von einem Herpes zoster und einem malignen Lym-

Tabelle 1. *Kutane Paraneoplasien*

---

1.	Acanthosis nigricans maligna
2.	Ichthyosiforme und keratotische Dermatosen
2.1.	Akrokeratose
2.2.	Ichthyosis acquisita
2.3.	Tylosis palmaris et plantaris
3.	Erytheme
3.1.	Erythema exsudativum multiforme
3.2.	Erythema figuratum
3.3.	Erythema gyratum repens
4.	Bullöse Dermatosen
4.1.	Dermatitis herpetiformis
4.2.	Pemphigoid
5.	Akrodermatitis chronica atrophicans
6.	Erkrankungen der Haare
6.1.	Hypertrichosis lanuginosa et terminalis acquisita
6.2.	Mucinosis follicularis
7.	Pigmentstörungen
8.	Erkrankungen der Hautgefäße
8.1.	Thrombophlebitis migrans
9.	Erkrankungen des Bindegewebes der Haut
9.1.	Dermatomyositis
9.2.	Lupus erythematodes
10.	Stoffwechselstörungen
10.1.	Porphyria cutanea tarda

---

phom erwähnt werden. Eine scharfe Trennung zwischen Paraneoplasie und Tumorsyntropie wird aber häufig nicht durchzuführen sein. So werden einige Krankheiten — trotz unbekannter Pathogenese, wie z. B. der Lupus erythematodes, die Dermatomyositis oder die Akrodermatitis chronica atrophicans — als eigenständiges Leiden angesehen. Auch unter Berücksichtigung diagnostischer und prognostischer Gesichtspunkte erscheint die Abgrenzung zwischen Paraneoplasie und Tumorsyntropie nicht immer sinnvoll.

Letztlich sind noch verschiedene Hautveränderungen als fester Bestandteil eines *Tumorsyndroms* (oder Phakomatose) zu erwähnen. In diesen Fällen werden

unterschiedliche Symptome syndromal gekoppelt, dabei kann die Ätiologie unbekannt sein oder es kommen mehrere Ursachen in Frage. Als Beispiele von Tumorsyndromen oder Phakomatosen mit Hautmanifestationen sind die Neurofibromatose Recklinghausen, das Peutz-Jeghers-Syndrom, das Gardner-Syndrom und andere zu nennen.

Schwerpunkt dieses Beitrages sollen die kutanen Paraneoplasien sein, während die Tumorsyndromen und die Tumorsyndrome dieses Thema lediglich ergänzen sollen. Nicht berücksichtigt haben wir:

1. *Allgemeine unspezifische Hautsymptome, die bei Tumoren vorkommen können*, so z. B. der Pruritus beim M. Hodgkin, der Ikterus beim Pankreaskopfkarzinom, Pyodermien bei geschwulstartigen Systemerkrankungen mit herabgesetzter Immunabwehr und andere.
2. *Hauttumoren, die als unmittelbare Folge eines chronischen Hautleidens entstehen*. Hier kann man als Beispiel das Plattenepithelkarzinom der Epidermis in der Umgebung einer chronischen Fistel nennen. Auch die Tumoren auf dem Boden eines Xeroderma pigmentosum bleiben unerwähnt.
3. *Stoffwechselstörungen bei Tumoren, die zu Ablagerungen im Bereich der Haut führen*, so z. B. die Ablagerungen von Paraproteinen beim generalisierten Plasmozytom.

Wie bei unseren früheren Beiträgen zu den neurologischen, endokrinen und hämatologischen Paraneoplasien (THOMAS et al., 1972, 1974) mußten wir uns bei diesen Untersuchungen auf die Auswertung publizierter Fälle stützen. Unter Berücksichtigung folgender Gesichtspunkte werteten wir 704 einschlägige Fälle aus: Alters-, Geschlechtsverteilung, Verlaufsdauer, zeitliche Beziehungen zwischen Tumor und Hautveränderungen sowie Lokalisation der Hautveränderungen und der Tumoren.

Wir haben uns zwar bemüht die wichtigsten Beiträge aus dem internationalen Schrifttum zu berücksichtigen, eine vollständige Aufzählung hätte aber den Rahmen dieser Arbeit gesprengt. Zahlreiche ausgewertete Publikationen werden daher im Text nicht erwähnt, sind aber im Literaturverzeichnis aufgeführt.

## Literatur

- ALEXANDER, S.: The effects of carcinoma on the skin. Proc. Roy. Soc. Med. **61**, 464—466 (1968).
- ANDREEV, V. CH.: Unspezifische Hauterscheinungen bei bösartigen Geschwülsten innerer Organe. Hautarzt **15**, 403—408 (1964).
- BECKER, S. W., KAHN, D., ROTHMAN, S.: Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. Arch. Derm. Syph. **45**, 1069—1080 (1942).
- BEERMAN, H., KIRSHBAUM, B. A.: Some associated pulmonary and cutaneous diseases. A review of recent literature. Amer. J. med. Sci. **242**, 494—517 (1961).
- BEERMAN, H.: Some aspects of cutaneous malignancy. Arch. Derm. (Chic.) **99**, 617—626 (1969).
- BELISARIO, J. C.: Hauterscheinungen bei malignen Erkrankungen. I. Gefäßerscheinungen, Acanthosis nigricans. Hautarzt **22**, 95—100 (1971).
- BOHNSTEDT, R. M.: Krankheitssymptome an der Haut in Beziehung zu Störungen anderer Organe. Stuttgart: G. Thieme. 1965.

- BRAVERMAN, I. M.: Skin signs of systemic disease. Philadelphia—London—Toronto: W. B. Saunders. 1970.
- BRODWIN, R. H., TAYLOR, R.: Skin conditions that may signal internal malignancy. *Med. Times* **99**, 47—52 (1971).
- CORMIA, F. E., DOMONKOS, A. N.: Cutaneous reactions to internal malignancy. *Med. Clin. N. Amer.* **49**, 655—680 (1965).
- CORMIA, F. E.: Host response in malignancy. With special reference to hypersensitivity and autoimmune reactions. *Arch. Derm. (Chic.)* **97**, 181—188 (1968).
- CURTH, H. O.: Skin manifestations of internal malignant tumors. *Maryland St. med. J.* **21**, 52—56 (1972).
- DARIER, J.: Dystrophie papillaire et pigmentaire. *Ann. Dermat.* **4**, 865—875 (1893).
- DELACRETAZ, J.: Nouveaux syndromes paraneoplasiques cutanées. *Med. et Hyg. (Genève)* **25**, 1005—1006 (1967).
- DENNY-BROWN, D.: Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **11**, 73—87 (1948).
- FITZPATRICK, Th. B., ARNDT, K. A., CLARK, W. H., EISEN, A. Z., VAN SCOTT, E. J., VAUGHAN, J. H.: *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill. 1971.
- FREEDMAN, A.: Paraneoplastic disorders. *Med. J. Aust.* **2**, 293—301 (1966).
- HERZBERG, J. J. (Hrsg.): *Cutane paraneoplastische Syndrome*. Stuttgart: G. Fischer. 1971.
- HERZBERG, J. J.: Paraneoplasien der Haut. *Therap. Umsch.* **29**, 587—591 (1972).
- HERZBERG, J. J.: Die Beteiligung der Haut im Rahmen der paraneoplastischen Syndrome. *Med. Welt* **27**, 1947—1949 (1976).
- HORNSTEIN, O.: Reticulosen der Haut. *Fortschr. Prakt. Derm. Venerol.* **3**, 124—138 (1960).
- JANOVSKY, V.: *Acanthosis nigricans*. Internat. Atlas seltener Hautkrankheiten, Bd. 11. 1890.
- KIERLAND, R. R.: Cutaneous signs of internal malignancy. *Sth. med. J.* **65**, 563—568 (1972).
- KNOTH, W., BREITWIESER, P., KLEINHANS, D.: Zur Kenntnis unspezifischer Begleitdermatosen bei Lymphogranulomatose. *Med. Welt* **1**, 170—177 (1968).
- LINDO, S., DANIELS, F.: Cutaneous markers of malignant disease. *Cutis* **11**, 763—769 (1973).
- LYNCH, H. T.: *Skin, heredity, and malignant neoplasms*. Bern—Stuttgart—Wien: H. Huber. 1972.
- MOSCHELLA, S. L.: Cutaneous manifestations of internal malignancy. *Med. Clin. N. Amer.* **59**, 471—479 (1974).
- MÜLLER, W.: *Dermadrome. Begleitsymptome der Haut bei Erkrankungen anderer Organe*. Berlin: Brüder Hartmann. 1970.
- NEWBOLD, P. C. H.: Skin markers of malignancy. *Arch. Derm. (Chic.)* **102**, 680—692 (1970).
- NIEBAUER, G.: Die paraneoplastischen Dermatosen. *Wien. med. Wschr.* **124**, 683—688 (1974).
- PAETZOLD, O. H.: Seborrhoische Keratosen. Morbus Bowen und Morbus Paget als paraneoplastische kutane Syndrome. In: *Cutane paraneoplastische Syndrome* (HERZBERG, J. J., Hrsg.). Stuttgart: G. Fischer. 1971.
- PASTINSZKY, I., RACZ, I.: *Hautveränderungen bei inneren Krankheiten*. Stuttgart: G. Fischer. 1974.
- POLLITZER, S.: *Acanthosis nigricans*. Internat. Atlas seltener Hautkrankheiten, Bd. 10. 1890.
- SAVOIE, J. M., MOSCHELLA, S. L.: Cutaneous manifestations of malignant lymphoproliferative disease. *Cutis* **5**, 49—56 (1969).
- SCHNYDER, U. W.: *Kutane Paraneoplasien* (HERZBERG, J. J., Hrsg.). Stuttgart: G. Fischer. 1971.
- SNEDDON, I. B.: The skin markers of malignancy. *Brit. Med. J.* **2**, 405—409 (1963).
- SNEDDON, I. B.: Cutaneous manifestations of visceral malignancy. *Postgrad. Med. J.* **46**, 678—685 (1970).
- STORCK, H., GILLIET, F., OTT, F.: Hauterscheinungen als Paraneoplasien. *Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)* **63**, 213—216 (1974).

- THAMBIAH, A. S.: The skin as a mirror reflecting internal malignancy. *Indian J. Derm.* **14**, 1—13 (1969).
- THOMAS, C., ZENGERLING, W., NOETZEL, H.: Neurologische Formen des paraneoplastischen Syndroms. Stuttgart—New York: F. K. Schattauer. 1972.
- THOMAS, C., WINDT, T., GRÖM, E.: Hämatologische und endokrine Formen des paraneoplastischen Syndroms. Stuttgart—New York: F. K. Schattauer. 1974.
- THOMAS, C.: Das paraneoplastische Syndrom. *Med. Klin.* **70**, 2053—2065 (1975).
- TROSSEAU, A. (1877): Zit. bei FREEDMAN, A. (1966).
- UEHLINGER, E.: Paraneoplastische Syndrome. *Almanach ärztl. Fortbild. (München)* **52**, 17—44 (1966).
- UNNA, P. G.: *Histopathology*. Edinburgh: Walker-Verlag. 1886.
- WAGNER, G.: Zur Problematik der sogenannten Krebs-syntropien. *Internist (Berl.)* **11**, 223—227 (1970).
- WYSOCKI, R.: Paraneoplastische Dermatosen bei viszeralen Karzinomen. *Schweiz. med. Wschr.* **101**, 475—478 (1971).

## II. Kutane paraneoplastische Syndrome

### 1. Acanthosis nigricans maligna

#### *Begriffsbestimmung*

Im Jahre 1890 wurde eine „eindrucksvolle, mit papillomatöser Wucherung und Pigmentierung einhergehende Dermatose“ sowohl von JANOVSKY als auch von POLLITZER beschrieben. UNNA, dem der Fall von POLLITZER schon 1884 bekannt war, schuf für dieses Krankheitsbild den Begriff „Acanthosis nigricans“. 1893 bezeichnete DARIER diese Hauterkrankung als „Dystrophie papillaire et pigmentaire“. Auch die Bezeichnung „Melanodermie papillaire“ und „Keratosi nigricans“ weisen auf dasselbe Krankheitsbild hin.

Die Acanthosis nigricans besteht aus einer Triade: papilläre warzige Wucherungen, Pigmentierungen und Hyperkeratosen (KORTING, 1971). Klinisch kann man eine gutartige von einer malignen Verlaufsform abgrenzen. Charakteristisch für die Acanthosis nigricans maligna ist immer ihr Zusammenhang mit bösartigen Geschwülsten. Sehr ausführlich hat sich mit diesem Krankheitsbild Helene OLLENDORF-CURTH (1975) beschäftigt, die wohl als beste Kennerin der Acanthosis nigricans gilt.

#### *Pathogenese*

Die formale Pathogenese der Acanthosis nigricans ist bis heute noch ungeklärt und Gegenstand mehrerer Theorien. DARIER (1893) vertrat die Ansicht, daß eine Schädigung des abdominalen Sympathikusystems durch den Tumordruck die Hautveränderungen hervorruft. MASSON und MONTGOMERY (1936) sowie BARBER (1932) griffen die Theorie der Sympathikusschädigung wieder auf, nahmen aber als direkte Ursache die Einwirkung toxischer Substanzen an.

Andere Autoren diskutierten die Möglichkeit einer Veränderung der Nebenniere: So vermutete SCHEER (1933) gleichzeitig eine Nebenniereninsuffizienz und eine Sympathikuserkrankung als Ursache der Acanthosis nigricans. Auch SCHRÖPL (1938) war der Meinung, daß der Druck eines Lebertumors auf die Nebenniere zu einer Funktionsstörung und somit zu den Hautveränderungen führen kann. Auf Nebennierenmetastasen wies CURTH (1949) hin, betonte aber, daß sie bei der Acanthosis nigricans auch fehlen könnten. 1954 beschrieben AZERAD und GRUPPER eine Nebennierenrinden-Hyperplasie bei dieser Dermatose. MIESCHER (1921) wies neben den endokrinen Störungen auch auf das gelegentlich familiäre Auf-

treten der gutartigen Acanthosis nigricans hin. Ein Zusammenhang zwischen einer endokrinen Störung und der Dermatose wurde auch von MONCORPS (1931), CAPPELLI (1931), MAZZANTI (1933), PROCHAZKA und KUTA (1951) postuliert.

Avitaminosen als Ursache der Acanthosis nigricans wurden von SAMS (1941), JEANNERET (1942), HOLLANDER (1943) sowie von MARANON und CASCOS (1957) in Betracht gezogen. STRANDELL (1936), KOK (1951) und LANGHOF (1953) diskutierten die Acanthosis nigricans in Zusammenhang mit Stoffwechselstörungen der Leber.

MILLIAN et al. (1934) hielten eine Virus-Genese der Acanthosis nigricans — wie bei der Kondylomatose — für möglich. Letztlich sei noch auf die Theorie von KNAPP (1957) hingewiesen, der von einem bestimmten, heute noch unbekanntem Induktor spricht (ein Virus-Nukleoproteid oder Mitochondrien), der sowohl für die Entwicklung der Acanthosis nigricans als auch des malignen Tumors verantwortlich sein könnte. Dabei wurde von dem Autor angenommen, daß die Hauterscheinung eine ganz spezielle Verlaufsform der Krebserkrankung darstelle.

Während heute die maligne Variante der Acanthosis nigricans auf die Einwirkung eines biochemischen Faktors des malignen Tumors selbst zurückgeführt wird (CURTH, 1964), ist die gutartige Form als eine Genodermatose anzusehen (CURTH, 1936, 1964, CURTH und ASCHNER, 1959, GANDOLA, 1948).

Die *Pseudoacanthosis nigricans*, die zu der Acanthosis-benigna-Gruppe gehört, tritt beim basophilen und chromophoben Hypophysenadenom beim Cushing- und beim Stein-Leventhal-Syndrom auf, sowie bei der rein exogenen Fettsucht. Auffallend ist, daß diese Hautveränderungen nur im Zusammenhang mit der Fettsucht auftreten. Daher nimmt man an, daß mechanische Reize beim Schwitzen, die Reibung und der Druck in den Körperfalten die Hautveränderungen induzieren. Vermutlich spielt auch eine veränderte Stoffwechsellage mit abnormen Stoffwechselprodukten eine Rolle. Das Auftreten der Pseudoacanthosis nigricans bei Akromegalie und Riesenwachstum ist ebenfalls noch ungeklärt.

### *Pathologische Anatomie*

*Makroskopisch* ist die Acanthosis nigricans durch die bereits erwähnte Triade charakterisiert: papilläre Hautwucherungen, Pigmentierungen und Hyperkeratosen (BRATZKE et al., 1952). Die Veränderungen beginnen meist mit einer abnormen Verfärbung im Bereich der Prädilektionsstellen, das heißt an den Hautpartien, die schon normalerweise durch eine vermehrte Melaninpigmentierung gekennzeichnet sind (Abb. 1). Die Farbskala reicht vom leichten Gelbbraun über ein schmutziges Graubraun bis zum Schwarz. Gleichzeitig oder kurz nach der Hyperpigmentierung treten auch Veränderungen des Hautreliefs auf. Es kommt zu grieskornartigen Auflagerungen, anschließend zu einer Verdickung der Epidermis mit deutlich sich abhebendem Leisten- und Furchensystem. Die Oberfläche erscheint rau, spröde und chagrinlederartig. Daneben findet man häufig linsen- bis erbsengroße, grobgehöckerte Knoten, die sowohl in den gleichförmig veränderten Hautbezirken, als auch in primär nicht befallenen Arealen auftreten können. Diese grobhöckerigen Knoten überragen das Hautniveau und erinnern an vulgäre Warzen oder spitze Condylome. In der Schleimhaut können ähnliche Veränderungen beobachtet werden, allerdings fehlt meistens die Hyperpigmentierung. Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu einer Nagel-Dystrophie und zum Haarausfall kommen.



Abb. 1. Acanthosis nigricans maligna bei Magenkarzinom. Papilläre, hyperkeratotische, melaninpigmentierte Veränderungen der Achselhöhlenhaut.

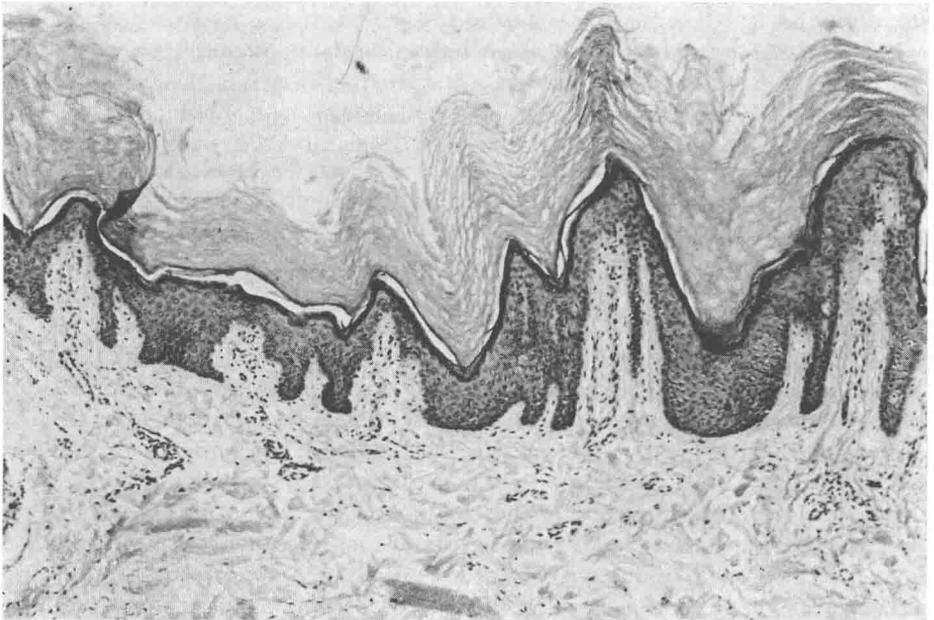


Abb. 2. Acanthosis nigricans maligna. Übersichtsbild der Epidermis mit ausgeprägter Hyperkeratose und Hyperplasie des Papillarkörpers. Das Stratum granulosum stellt sich als oberflächliches, schwarzes Band dar. HE-Fbg., 40fache Vergrößerung.

*Histologisch* fällt das deutlich entwickelte Stratum corneum auf (Abb. 2)\*. Das Stratum lucidum fehlt fast immer, während das Stratum granulosum unterschiedlich stark angelegt ist. Im Stratum spinosum kommen eigenartig geschrumpfte Zellen wie vereinzelt Mitosen vor. Im Stratum basale läßt sich die verstärkte Melaninpigmentierung in Form kleinerer gelbbrauner Granula feststellen. Dieses Pigment ist manchmal gleichmäßig verteilt, manchmal sitzt es distal den Kernen müthenförmig auf. Der Papillarkörper imponiert durch seine regelmäßige Hyperplasie. Es treten Spaltungen und Auftreibungen sowie Verästelungen der Papillen auf. Geringe entzündliche Infiltrate werden vor allem in den oberen Koriumschichten festgestellt, meist handelt es sich dabei um perivaskuläre Lymphozyten- und Mastzellenansammlungen.

Die verschiedenen Formen einer Acanthosis nigricans zeigen den gleichen makroskopischen und feingeweblichen Aufbau. Bei der malignen Variante sind die beschriebenen Hautveränderungen am ausgeprägtesten.

### *Klinisches Bild*

Nach Angaben von HEITE und HEYDT (1963) beginnen 90% der Acanthosis nigricans-benigna-Fälle vor dem 30. Lebensjahr und nur 10% später. Daher wird sie auch als juvenile Form bezeichnet. Bei der malignen Form liegt der Häufigkeitstypus mit 26% zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Etwa  $\frac{2}{3}$  aller Fälle treten nach dem 40. Lebensjahr auf. Nur etwa 10% der Patienten erkranken vor dem 30. Lebensjahr. So kann man feststellen, daß ein Beginn der Erkrankung vor dem 3. Lebensjahrzehnt für die gutartige, später für die bösartige Form spricht.

An Acanthosis nigricans benigna erkranken bevorzugt Frauen (60% aller Fälle), während bei der malignen Variante die Geschlechtsverteilung ausgeglichen ist (FLADUNG und HEITE, 1957).

Die klinische Unterteilung in eine gutartige und in eine bösartige Form der Acanthosis nigricans geht auf BOGROW (1909) zurück. Als differentialdiagnostisches Kriterium wird das Vorkommen eines malignen Tumors angesehen. CURTH (1951) grenzte außerdem die Acanthosis nigricans benigna von der Pseudoacanthosis nigricans ab. Weiter gibt es eine Reihe von Hauterkrankungen bzw. Hautveränderungen, deren Abgrenzung oder Zugehörigkeit zur Acanthosis-nigricans-Gruppe noch umstritten ist (HEITE und HEYDT, 1963). Zu diesen Leiden zählen die Papillomatose confluente et réticulée (GOUGEROT und CARTEAUD, 1932), Pseudoatrophodermia colli (BECKER und MUIR, 1934), Parakeratose bzw. Atrophie brillante (GOUGEROT, 1926), Erythrokeratodermia papillaris et reticularis (MIESCHER, 1954), Dermatose pigmentaire réticulée des plis (DEGOS und OSSIPOWSKI, 1954).

Zwischen der gut- und bösartigen Variante der Acanthosis nigricans lassen sich Abweichungen bezüglich der Lokalisation nachweisen (Tab. 2). So kommen nach Angaben von HEITE und HEYDT (1963) bei über 90% der Patienten mit einer gutartigen Acanthosis nigricans die Hautveränderungen im Gesicht, Nacken, Hals und Achselhöhlen vor, während sie bei der malignen Form nur in 31%

\* Wir danken Herrn Prof. HUNDEIKER, Gießen, für die Überlassung der histologischen Präparate.