

# Multiple disseminierte Klarzellakanthome\*

## Multiple Disseminated Clear Cell Acanthomas

### Autoren

D. Krahl<sup>1</sup>, Gabriele Maurer<sup>2</sup>, Bettina Krahl<sup>1</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Institut für Dermatohistologie, Heidelberg

<sup>2</sup> Hautärztliche Gemeinschaftspraxis Dres. Kaufmann-Grünzinger und Maurer, Weinheim

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-966457

Akt Dermatol 2007; 33:

184–187 © Georg Thieme

Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Dieter Krahl**

Institut für Dermatohistologie

Mönchhofstr. 52

69120 Heidelberg

labor@dermhist.de

### Zusammenfassung

Multiple Klarzellakanthome stellen eine ungewöhnliche klinische Manifestationsvariante dieser solitär gut charakterisierten benignen, histologisch hellzelligen Akanthome dar. Da auch ein

psoriasiformes Entzündungsmuster regelmäßig nachweisbar ist, stellt sich die Frage nach einer primär neoplastischen oder entzündlichen Genese. Diese Alternativen können auch als Enden eines klinischen Spektrums mit gemeinsamem histologischem Grundmuster betrachtet werden.

### Einleitung

Klarzellakanthome (KZA) werden selten bereits klinisch diagnostiziert. Gewöhnlich handelt es sich um uncharakteristische, solitäre, aufsitzende, rötliche Tumoren an den unteren Extremitäten. Die typischen Veränderungen des KZA sind erst feingeweblich nachweisbar und wurden 1962 von Degos erstbeschrieben [1]. Varianten wie das pigmentierte [2] oder ein keratoakanthomartiges KZA mit pseudokarzinomatöser Hyperplasie [3] sind bekannt. Ungewöhnlich ist die Manifestation multipler KZA, die klinisch eine breitere Differenzialdiagnose eröffnen, histologisch aber dem solitären Typ entsprechen.

### Kasuistik

#### Anamnese

Bei dem 65-jährigen Patienten sind im Laufe der letzten 10 Jahre spontan multiple rötliche Tumoren aufgetreten. Betroffen waren vorwiegend die Arme und Beine, wenige Tumoren fanden sich am Stamm. Auffällig war eine Gruppierungsneigung. Die Schleimhautübergänge waren nicht beteiligt. Mehrere der Tumoren wurden exzidiert und lieferten jeweils gleichartige histologische Ergebnisse. Dermatologische oder interne Vorerkrankungen waren unbekannt.

### Dermatologischer Befund

An den Ober- und Unterschenkeln sowie an den Armen finden sich teils gruppiert angeordnet aufsitzende Tumoren mit rötlich matter Oberfläche und 0,4 bis 1,0 cm Durchmesser (Abb. 1–3). Randständig betonte Schuppenkrausen. Das nicht betroffene Integument weist keine sonstigen entzündlichen oder neoplastischen Veränderungen auf.

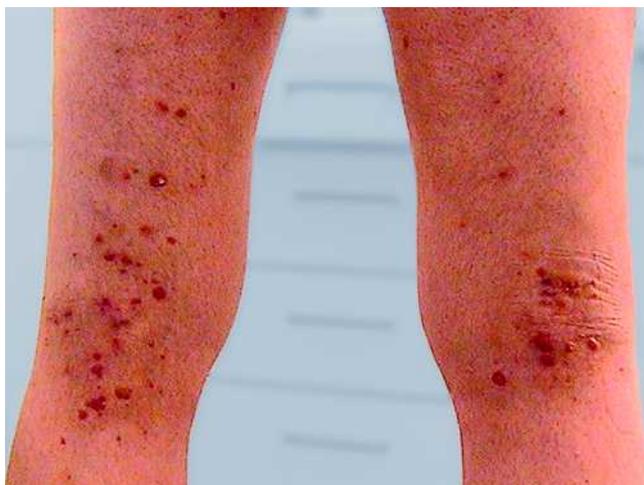
### Histopathologischer Befund

Plumpe psoriasiforme Akanthose. Von der umgebenden Epidermis scharf abgesetzt, wird der akantotische Bezirk aufgebaut aus monomorphen größeren Keratinozyten mit breitem hellem Zytoplasma, das PAS-anfärbbar ist (Abb. 4 u. 5). Im Papillarkörper zahlreiche gewundene Kapillaren, umgebend geringes chronisches Entzündungsinfiltrat. Aufgelagerte Parakeratose mit Mikroabszessen neutrophiler Granulozyten. Keine Koilozytose. Keine Pilzelemente.

### Therapie und Verlauf

Wiederholt wurden einzelne der Tumoren exzidiert und histologisch gesichert. Molekularbiologisch (sequentielle PCR) [4] war HPV-Genom bei Untersuchung drei separater Tumore nicht nachweisbar.

\* Herrn Prof. Dr. E. G. Jung zum 75. Geburtstag gewidmet.



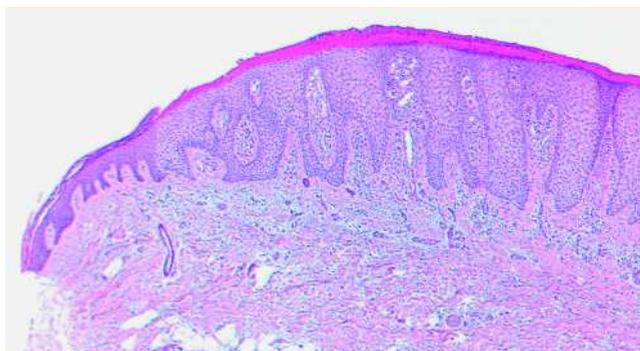
**Abb. 1** Multiple Klarzellakanthome: gruppierte rötlich-keratotische Tumoren an den Beinen.



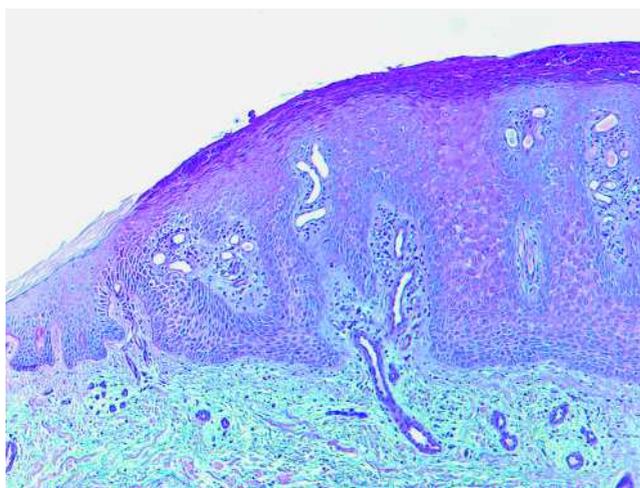
**Abb. 2** Multiple Klarzellakanthome am linken Arm.



**Abb. 3** Aufsitzende Klarzellakanthome mit gepunzter Oberfläche, diskreter Schuppenauflagerung.



**Abb. 4** Hellzellige Keratinozytenpopulation scharf von der Umgebung abgesetzt (HE).



**Abb. 5** PAS-positives Zytoplasma suprabasaler Keratinozyten, psoriasiforme Architektur, Granulozyten intracorneal (PAS).

## Diskussion

Klarzellakanthome (KZA) sind geläufig als solitäre gutartige Tumoren von Patienten in der 3. bis 7. Dekade (bei ausgeglichenem Geschlechterverhältnis) mit uncharakteristischem klinischem Bild. Die häufigsten klinischen Verdachtsdiagnosen lauten seborrhoische Keratose, Virusakanthom, Histiozytom und eruptives Angiom. Feingeweblich typisch ist ein psoriasiformes Akanthom. Scharf von der umgebenden Epidermis und Adnexepithelien abgesetzt, findet sich eine hellzellige (PAS-reaktive, glykogenspeichernde) suprabasale Keratinozytenpopulation, die als Ausdruck einer lokalen Differenzierungsstörung des betroffenen Epithelabschnitts gewertet wird [5]. Das Zytoplasma ist aufgehellert, aber nicht vollkommen klar. Daher wären die zytologischen Merkmale des „Klarzellakanthoms“ eigentlich besser im Sinne einer „pale cell acanthosis“ [5,6] zu charakterisieren, um eine eindeutige Abgrenzung von der heterogenen Gruppe „echter“ klarzelliger Tumoren (wie dem Klarzellhidradenom oder dem Nierenzellkarzinom) mit typisch pflanzenzellartigem klarem Zytoplasma zu erhalten. Der histopathologische Befund der KZA entspricht im übrigen weitgehend dem übersteigerten Bild einer Psoriasis vulgaris [7], den Kerl [5] als eigenen Subtyp (Klarzellakanthome mit psoriasiformer Akanthose) darstellte. Akanthose, Hypogranulose, Parakeratose; interzelluläres Ödem; Diapedese neutrophiler Granulozyten aus hochreichenden Papil-

lenspitzen mit gewundenen Kapillaren sind gemeinsame histologische Kriterien von Psoriasis und KZA. Für KZA wurde daher bereits in der älteren Literatur [8] sowie neuerdings mehrfach eine primär entzündliche Genese favorisiert [7,9,10]. In Einzelfällen bestand unabhängig [11] oder lokal assoziiert eine Psoriasis vulgaris [12]. Das immunhistologische Profil der Zytokeratinexpression im KZA hat Parallelen zur normalen Epidermis und zur Psoriasis, die Unterschiede sind lediglich quantitativ [10]. Auch eine familiäre Manifestation von KZA wurde beschrieben [13].

Psoriasiforme Merkmale fanden sich weiterhin in der Auflicht- bzw. Videodermatoskopie bestätigt, die damit für die Verbesserung der klinischen Diagnosepräzision empfohlen wurden [14,15]. Neuerdings haben Kovacs et al. [16] anhand der hochregulierten Expression des Keratinozyten-Wachstumsfaktors KGF und seines Rezeptors in KZA ein weiteres Indiz für dessen Interpretation als hyperproliferativen und entzündlichen Prozess geliefert. Alternativ wird ein primär neoplastischer Prozess epidermaler Genese seit der Erstbeschreibung wiederholt postuliert [1,5,17]. Für die Interpretation als Neoplasie können die scharf umschriebene tumorartige Konfiguration, eine langfristige Persistenz ohne wesentliche lokale Progression und die fehlende Spontanheilung sprechen. Eine nicht-epidermale Herkunft der KZA lässt sich bezüglich Haarfollikeln und Schweißdrüsen- gängen bzw. poroider Differenzierung [18–20] aufgrund abweichender immunhistologischer Profile nicht herleiten. Damit bestätigen sich Aussagen, die Kerl [5] bereits anhand des enzym- histochemischen Reaktionsmusters gemacht hatte. Auch die Interpretation des KZA als Variante der seborrhoischen Keratose wurde aufgrund immunhistochemischer Merkmale (Expression des epithelialen Membranantigens nur im KZA) verworfen [9]. KZA zeigen einen Transferstop von Melanin aus den ortsständigen Melanozyten, sodass pigmentierte KZA auf einer sekundären Population verstärkt pigmentführender Melanozyten beruhen [2]. Die Beteiligung dendritischer Zellen ist auch bezüglich der Langerhanszellendichte gesteigert [21].

Das multiple Auftreten von KZA stellt eine Rarität dar, insgesamt wurden in der Literatur bisher rund 30 Fälle dargestellt; eine Gesamtzahl an Tumoren über 100 [23] bis 400 [24] hat auch das Etikett „eruptive“ KZA erhalten, allerdings ohne dass die multiple Manifestation als rapide beschrieben wurde. Die Vorzugslokalisationen entsprechen dem solitären KZA; außer den Extremitäten sind aber auch häufiger andere Lokalisationen [25], z. B. die Rumpfhaut, beteiligt.

Eine Gruppierungsneigung der Tumoren und das sequenzielle Auftreten über einen längeren (mehrjährigen) Zeitraum sind als typisch beschrieben [26]. Dies könnte auch mit einer infektiösen Genese vereinbar sein. Sanguaza und Sanguaza [27] hatten eine durch Insektenstich übertragene epidermotrope Virusinfektion als Ursache des KZA postuliert. Ein Fall eines solitären KZA lieferte ein negatives immunhistologisches Ergebnis für humane Papillomviren [22]. Weiterhin wurde über ein auf dem Boden eines KZA entstandenes in situ Karzinom berichtet [28], was auch als HPV-Onkogenese denkbar wäre. Die Assoziation mit humanen Papillomviren (low und high risk) konnten wir in unserem Fall mittels standardisiertem PCR-Protokoll [4] nicht bestätigen.

Klinisch-differenzialdiagnostisch sind bei multiplen KZA neben Viruswarzen und seborrhoischen Keratosen disseminierte Hautadnextumoren und ggf. Xanthome in Betracht zu ziehen. Der protrahierte klinische Verlauf und der unbeeinträchtigte Allgemeinzustand der Patienten sprechen dagegen schon klinisch gegen kutane Metastasen etwa eines viszeralen Malignoms. Zur

Therapie multipler Klarzellakanthome haben sich als Alternative zur Exzision 5-Fluorouracil [11] und Kryotherapie [29,30], neuerdings auch die CO<sub>2</sub>-LASER-Ablation [32] als erfolgreich erwiesen.

Ein histologisch typisches KZA fand sich in einem seit Kindheit bestehenden epidermalen Naevus einer asiatischen Patientin [31]. Dabei handelte es sich um einen umschriebenen Befund auf sonst typischem Naevus epitheliomatosus. Auch wenn das „Reaktionsmuster“ einer „pale cell acanthosis“ hier nicht als feingewebliches Leitmotiv des gesamten naevoiden Befundes auftrat, könnte über eine zufällige Assoziation hinaus an einen naevoiden Lokalisationsfaktor gedacht werden. Dies regt anstelle der alternativen Beurteilung der KZA als primär entzündlichen versus neoplastischen Prozess zum Versuch einer nosologischen Gesamtsicht an. Bei anderen histologischen Reaktionsmustern (wie z. B. der epidermolytischen Hyperkeratose) existieren unterschiedliche klinische Manifestationsformen, die von lokalisierten Herden (z. B. epidermolytisches Akanthom) über striäre „naevoide“ Ausprägung (epidermolytischer Naevus) ggf. bis zum Vollbild einer Genodermatose mit ausgedehntem Hautbefall (kongenitale bullöse ichthyosiforme Erythrodermie Brocq) reichen [6]. Die im Grundsatz bereits von Kúta 1963 [8] gezogene Parallele zwischen dem KZA als lokalisierter hyperplastischer und der Psoriasis vulgaris als disseminierter Erscheinungsform der gleichen Keratinozytendifferenzierungsstörung wurde entsprechend von Fukushima et al. 1985 [6] aktualisiert. Die Existenzberechtigung dieses Konzepts wäre weiter zu untermauern durch die bisher noch nicht erfolgte Beschreibung einer „Klarzellakanthose“ unter dem Bild eines striären bzw. systematisierten Naevus epitheliomatosus sowie einer Assoziation multipler KZA mit Psoriasis vulgaris.

## Nachtrag bei der Korrektur



Als „missing link“ wurde jüngst die Manifestation multipler Klarzellakanthome unter Infliximab-Therapie einer Psoriasis mit Psoriasis-Arthropathie vorgestellt (Frau Dr. S. Thoma-Uszynski, Univ-Hautklinik Erlangen; Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Histologie der DDG, Freiburg, 23.–25.3.2007).

## Abstract

### Multiple Disseminated Clear Cell Acanthomas



Multiple clear cell acanthomas are an uncommon clinical presentation with the same histopathologic picture as the solitary form. The reproducible finding of a psoriasiform inflammatory component has stimulated the discussion about a primary neoplastic versus inflammatory etiology which might be regarded as end points of a clinical manifestation spectrum.

## Literatur

- 1 Degos R, Delort J, Civatte J, Poiars BA. Tumeur épidermique d'aspect particulier: acanthome à cellules claires. *Dermatologica* 1962; 129: 361–371
- 2 Langer K, Wuketich S, Konrad K. Pigmented clear cell acanthoma. *Am J Dermatopathol* 1994; 16: 134–139

- 3 Arida M, English JC, Mully TW. Giant clear-cell acanthoma with keratoacanthoma-like changes: a case report. *Dermatol Online J* 2006; 12: 11
- 4 Lazarus P, Caruana S. Typing of common human papilloma virus strains by multiplex PCR. *Anal Biochem* 1996; 243: 198–201
- 5 Kerl H. Das Klarzellakanthom. *Hautarzt* 1977; 28: 456–462
- 6 Fukushiro S, Takei Y, Ackerman AB. Pale-cell acanthosis. A distinctive pattern of epidermal epithelium. *Am J Dermatopathol* 1985; 7: 517–527
- 7 Inalöz HS, Laidler P, Marks R. Is clear cell acanthoma a form of localized psoriasis? *Br J Dermatol* 1999; 141: 121 (Abstr.)
- 8 Kúta A. Beitrag zur Ätiopathogenese der Psoriasis vulgaris. *Derm Wschr* 1963; 148: 199–209
- 9 Cotton DW, Mills PM, Stephenson TJ et al. On the nature of clear cell acanthomas. *Br J Dermatol* 1987; 117: 569–574
- 10 Ohnishi T, Watanabe S. Immunohistochemical characterization of keratin expression in clear cell acanthoma. *Br J Dermatol* 1995; 133: 186–193
- 11 Garcia Almagro D, Bueno C, Corripio F et al. Multiple clear cell acanthoma in a patient with psoriasis. Treatment with 5-fluorouracil. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1979; 7: 109–113
- 12 Finch TM, Tan CY. Clear cell acanthoma developing on a psoriatic plaque: further evidence of an inflammatory aetiology? *Br J Dermatol* 2000; 142: 842–844
- 13 Balus L, Cainelli T, Cristiani R et al. Multiple familial clear cell acanthoma. *Ann Dermatol Venereol* 1984; 111: 665–666
- 14 Bugatti L, Filosa G, Broganelli P et al. Psoriasis-like dermoscopic pattern of clear cell acanthoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 452–455
- 15 Lacarrubba F, de Pasquale R, Micali G. Videodermatoscopy improves the clinical diagnostic accuracy of multiple clear cell acanthoma. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 596–598
- 16 Kovacs D, Cota C, Cardinali G et al. Expression of keratinocyte growth factor and its receptor in clear cell acanthoma. *Exp Dermatol* 2006; 15: 62–768
- 17 Naeyaert JM, de Bersaques J, Geerts ML et al. Multiple clear cell acanthomas. A clinical, histological, and ultrastructural report. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1670–1673
- 18 Watanabe S, Wagatsuma K, Takahashi H. Immunohistochemical localization of cytokeratins and involucrin in calcifying epithelioma: comparative studies with normal skin. *Br J Dermatol* 1994; 131: 506–513
- 19 Penneys NS, Nadji M, Ziegels-Weissman J. Clear cell acanthoma: not of sweat gland origin. *Acta Derm Venereol* 1981; 61: 569–570
- 20 Hashimoto T, Inamoto N, Nakamura K. Two cases of clear cell acanthoma: an immunohistochemical study. *J Cutan Pathol* 1988; 15: 27–30
- 21 Desmons F, Breuillard F, Thomas P. Multiple clear-cell acanthoma (Degos): histochemical and ultrastructural study of two cases. *Int J Dermatol* 1977; 16: 203–213
- 22 Kanitakis J, Perrot H, Schmitt D et al. Clear cell acanthoma. Ultrastructural and immunohistological study. *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110: 993–1000
- 23 Burg G, Wursch T, Fah J et al. Eruptive hamartomatous clear-cell acanthomas. *Dermatology* 1994; 189: 437–439
- 24 Innocenzi D, Barduagni F, Cerio R et al. Disseminated eruptive clear cell acanthoma – a case report with review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 249–253
- 25 Fandrey K, Rabenhorst S, Fedler R et al. Multiple Klarzellakanthome. *Hautarzt* 1995; 46: 865–868
- 26 Somlai B, Daroczy J, Rutkai K. Multiple Klarzellakanthome. *Z Hautkr* 1988; 21: 230–233
- 27 Sanguenza P, Sanguenza O. Clear cell acanthoma. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1983; 11: 365–368
- 28 Parsons ME, Ratz JL. Squamous cell carcinoma in situ arising within clear cell acanthoma. *Dermatol Surg* 1997; 23: 487–488
- 29 Williams RE, Lever R, Seywright M. Multiple clear cell acanthomas-treatment by cryotherapy. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 300–301
- 30 Kavanagh GM, Marshman G, Burton JL. Multiple clear cell acanthomas treated by cryotherapy. *Australas J Dermatol* 1995; 36: 33–34
- 31 Yamasaki K, Hatamochi A, Shinkai H et al. Clear cell acanthoma developing in epidermal nevus. *J Dermatol* 1997; 24: 601–605
- 32 Chi CC, Wang SH, Huang HS. Clear cell acanthoma successfully treated with a carbon dioxide laser. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1355–1358