

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Universität Würzburg
Direktorin: Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker

Klinische und histologische Aspekte des Naevus sebaceus
unter besonderer Berücksichtigung darauf wachsender Tumoren
und anderer begleitender Veränderungen
Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Tobias Höfling
aus Gemünden am Main
Würzburg, März 2006

Referent: Prof. Dr. med. Henning Hamm

Koreferent: PD Dr. med. German Ott

Dekan: Prof. Dr. med. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 01.08.2006

Der Promovend ist Arzt.

INHALTSVERZEICHNIS	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Allgemeines zum Naevus sebaceus	1
1.2. Historisches zum Naevus sebaceus, den darauf wachsenden Tumoren und anderen begleitenden Veränderungen	3
1.3. Fragestellung	6
2. MATERIAL UND METHODEN	8
2.1. Klinische Untersuchungen	8
2.2. Histologische Untersuchungen	9
2.3. Auswertung und Statistik	11
3. ERGEBNISSE	12
3.1. Patientenkollektiv	12
3.2. Klinische Aspekte des Naevus sebaceus	14
3.2.1. Manifestationszeitpunkt	14
3.2.2. Lokalisation	14
3.2.3. Farbe, Größe und Linearität	17
3.2.4. Stadium	17
3.2.5. Klinische Verdachtsdiagnose, klinische Veränderung und Tumorverdacht	19
3.3. Histologische Aspekte des Naevus sebaceus	21
3.3.1. Dicke der Epidermis	21
3.3.2. Anzahl und Größe der Talgdrüsen	23
3.3.3. Anzahl apokriner Schweißdrüsen	24
3.3.4. Anzahl ekkriner Schweißdrüsen	24
3.3.5. Anzahl und Art der Haarfollikel, histologische Besonderheiten	24
3.4. Tumoren und andere begleitende Veränderungen im Naevus sebaceus	25
3.4.1. Häufigkeit und Art	25
3.4.2. Besonderheiten in Präparaten mit Tumoren	28

3.4.3. Lokalisation	28
3.4.4. Alter und Geschlecht der Patienten	29
4. DISKUSSION	30
4.1. Klinische Aspekte	30
4.2. Histologische Aspekte	33
4.3. Tumoren und andere begleitende Veränderungen im Naevus sebaceus	34
4.4. Therapeutische Konsequenzen	42
5. LITERATURVERZEICHNIS	49
6. ANHANG	60
7. ZUSAMMENFASSUNG	80

Danksagung

Lebenslauf

1. EINLEITUNG

1.1. Allgemeines zum Naevus sebaceus

Der Naevus sebaceus (Talgdrüsennävus) gehört zu den organoiden Epidermalnävi [39]. Er ist ein Hamartom, das durch Mosaikbildung während der Embryonalentwicklung entsteht und den Blaschko-Linien folgt [37, 48, 50, 51]. In Abhängigkeit vom Alter des Patienten variiert sein klinisches und histologisches Erscheinungsbild und erlaubt die Einteilung in Stadien [39, 66, 72, 73].

Präpubertär (Stadium 1) imponiert der Naevus sebaceus klinisch als alopezisches Areal variabler Größe. Er hat eine glatte oder orangenschalenartige Oberfläche mit hautfarbenem oder gelblich-orangem Ton und ist von weicher Konsistenz (Farbabbildung 1-5). Unter der mit der Pubertät einsetzenden Androgenstimulation dominiert dann im Stadium 2 der charakteristische Aspekt einer verrukös-papillomatösen Plaque [35, 75]. Die Farbe kann dunkler werden und einen bräunlichen Ton annehmen (Farbabbildung 7 und 8). Bei Neugeborenen können Naevi sebacei unter der Stimulation mütterlicher Hormone bisweilen ein ähnliches Bild zeigen (Farbabbildung 6). Das fakultative Stadium 3 ist durch die Entstehung von Hauttumoren auf dem Naevus sebaceus charakterisiert. Lokalisiertes knotiges Wachstum, Farbänderung, Entzündung, Ulzeration und Blutung sind klinische Hinweise auf den Übergang in dieses Stadium (Farbabbildung 9-13). Die definitive Tumordiagnostik ist nur mittels histologischer Begutachtung möglich.

Lokalisiert ist der Naevus sebaceus zu 90% am Kopf [6, 16, 21, 27, 52, 53, 63, 66, 68, 72, 94, 106, 107], wobei sowohl eine Präferenz des Gesichts [68, 94] als auch des Kapillitiums beschrieben wird [27, 66, 67]. Die Geschlechtsverteilung ist ausgeglichen [63, 66], in einigen Publikationen wird ein leichtes Überwiegen von Frauen [6, 66, 94, 107] oder Männern berichtet [67]. Die Häufigkeit des Naevus sebaceus im Patientenkollektiv dermatologischer Kliniken wird zwischen 0,16% und 0,8% angegeben [72, 94, 107]. Bei Neugeborenen wurde in einer Untersuchung eine Inzidenz von 0,3% ermittelt [8]. Die klinische Verdachtsdiagnose wird meist bereits kurz nach

der Geburt oder in der frühen Kindheit gestellt und abhängig vom Klärungsbedarf histopathologisch gesichert [55, 66].

Differenzialdiagnostische Überlegungen sind aufgrund des charakteristischen klinischen Erscheinungsbildes selten nötig. Vor allem in der Vertexregion kommt die Aplasia cutis congenita als Differenzialdiagnose in Betracht, wobei Anamnese, Lokalisation und narbige Oberfläche dieser Läsion die Abgrenzung ermöglichen können [15]. Auch kann die Unterscheidung von anderen epidermalen, organoiden und nichtorganoiden Nävi, wie dem gewöhnlichen Epidermalnävus, Schwierigkeiten bereiten. Systematisierte Naevi sebacei müssen von anderen linearen Nävi unterschieden werden [15, 39]. Histologisch ist die Talgdrüsenhyperplasie die wichtigste Differenzialdiagnose [3].

Der Naevus sebaceus kann als Leitsymptom des Schimmelpenning-Syndroms mit Defekten des Hirns (geistige Entwicklungsverzögerung und Epilepsie), der Augen (Lipodermoid der Konjunktiva oder Kolobom) und der Knochen (Asymmetrie des Schädels) einhergehen. Im Rahmen der Phacomatosis pigmentokeratocica kommt er selten in Assoziation mit einem Naevus spilus und neurologischen Auffälligkeiten vor. Diese umfassen Hemiatrophie mit Muskelschwäche, segmentale Dysästhesie, segmentale Hyperhidrose, Epilepsie, Taubheit, Ptosis und Strabismus [23, 36, 37, 39, 88, 100].

Histologisch ist der Naevus sebaceus gekennzeichnet durch eine umschriebene Fehlbildung von Epidermis, Dermis, Talgdrüsen, Haarfollikeln sowie apokrinen und ekkrinen Drüsen (Farbabbildung 14 und 15). Da also mehr als eine Gewebestruktur an der Hautanomalie beteiligt ist und ein Missverhältnis zwischen den einzelnen Hautstrukturen besteht, wird auch die Bezeichnung "organoider Nävus" verwendet [38, 39, 50, 51, 77].

Die oben genannte Stadieneinteilung lässt sich auch histologisch nachvollziehen. Präpubertär zeigen sich im Stadium 1 kleine und abnorm geformte, unreife Talgdrüsenkomplexe, deren Ausführungsgänge an die normale bis leicht papillomatöse Epidermis sowie das Infundibulum von Vellushaarfollikeln heranreichen. Rudimentäre

Haarfollikel kommen häufig vor, deutlich seltener sind Vellushaarfollikel zu finden. Das Fehlen von Terminalhaarfollikeln ist ein wichtiges Diagnosekriterium. Apokrine oder ekkrine Drüsen sind nicht oder nur in geringer Zahl vorhanden. In dieser Phase ist es aufgrund der diskreten histologischen Ausprägung bisweilen schwierig, die Diagnose zu stellen. Ist die Läsion am Rumpf oder an den Extremitäten lokalisiert, kann die organoide Differenzierung bei Erwachsenen ähnlich minimal sein. Eine Ausnahme des charakteristischen präpubertären Bildes stellen Naevi sebacei bei Neugeborenen dar. Hier liegt unter dem Einfluss mütterlicher Hormone häufig eine deutliche Talgdrüsenhyperplasie vor [99].

Im Stadium 2 zeigt die Epidermis eine verruköse Hyperplasie. Zahlreiche große Talgdrüsenlobuli haben sich hormonell bedingt entwickelt und stehen in direkter Verbindung zu Vellushaarfollikeln oder münden über Talgdrüsenausführungsgänge an die Hautoberfläche. Häufig finden sich zahlreiche apokrine Drüsen in der tiefen Dermis. In der oberen Dermis zeigt sich eine erhöhte Zahl von Fibroblasten. Darüber hinaus werden dilatierte Blutgefäße angetroffen. Im weiteren postpubertären Verlauf nimmt die Epidermishyperplasie bis hin zu kompakter Orthohyperkeratose zu.

Das Stadium 3 ist gekennzeichnet durch die Entstehung epithelialer Proliferationen in bis zu 30% der Fälle. Es handelt sich dabei meist um Adnextumoren mit follikulärer, apokriner, ekkriner oder gemischter Differenzierung oder seltener um Neoplasien gänzlich anderen Ursprungs (Farbabbildung 16-26) [5, 6, 11, 17, 39, 52, 66, 72, 73, 99].

1.2. Historisches zum Naevus sebaceus, den darauf wachsenden Tumoren und anderen begleitenden Veränderungen

Der "Talgdrüsen-Naevus" wurde 1895 erstmals von Josef Jadassohn (1863-1936) beschrieben. Die Wirkungsstätten dieses Protagonisten der funktionellen Dermatologie waren Bern (1896-1917) und Breslau (1917-1931) [92]. Die Biopsie eines systematisierten Nävus zeigte einen für ihn außergewöhnlichen Befund: "Auf diesen nämlich wird die beschriebene flache Erhebung ganz oder zum größten Theil ausgefüllt von Talgdrüsenmassen." Die Läsion eines weiteren Patienten beschrieb Jadassohn

zunächst klinisch als 5x1 cm große, hell- bis dunkelbraune Läsion mit unregelmäßiger, weicher Oberfläche aus multiplen Papeln und teilweise verdickter Hornschicht. Er bemerkte die Abwesenheit von Haaren und Talgdrüsenöffnungen. Histologisch beschrieb er "ichthyosiforme Partien mit papillärer Hypertrophie des Epithels und starker Verhornung" sowie "colossale Massen von Talgdrüsenläppchen, welche in ihrem Bau im Einzelnen normal und nur durch ihre Massenhaftigkeit, ihr dichtes Zusammenliegen, die Mannigfaltigkeit ihrer Gruppierung abnorm waren". Er fügte weitere Beobachtungen an, wie die "congenitale Anlage", das verstärkte Sichtbarwerden zur Zeit der Pubertät und die prinzipielle Möglichkeit der Assoziation systematisierter Nävi mit neurologischen Auffälligkeiten, in seiner Sprache das Vorkommen "bei geistig nicht normalen Individuen". Er prägte weiter den Begriff der "Organ-Naevi" in Abgrenzung zu "sich aus einfachen Gewebsbestandtheilen zusammensetzenden Gewebs-Naevi" und schloss seine Ausführungen mit der Empfehlung, beschriebene Läsionen als "Talgdrüsen-Naevi" oder "Naevi sebacei" zu bezeichnen [50, 51].

In den folgenden Jahren erschienen Artikel mit diversen Fallberichten, die Jadassohns Beobachtungen bestätigten und um die Beschreibung von Schweißdrüsen im Talgdrüsennävus erweiterten [61, 85]. Robinson führte mit seiner Publikation "Naevus sebaceus (Jadassohn)" 1932 diese bis heute verwendete Bezeichnung in die angloamerikanische Literatur ein. Auch fasste er in seiner Arbeit die in den 37 Jahren seit der Erstbeschreibung publizierten 35 Fälle von Talgdrüsennävi zusammen. Diese bis dahin geringe Anzahl verdeutlicht, warum die Läsion in der damaligen Zeit als außerordentlich selten galt [85].

Gavazzeni beschrieb 1908 erstmals den Fall der Tumorentstehung auf einem Naevus sebaceus. In den histologischen Schnitten eines Talgdrüsennävus entdeckte er ein "basal cell epithelioma" [31].

Nach weiteren Fallberichten über Naevi sebacei und Beschreibungen assoziierter Tumoren legten im Jahre 1965 Mehregan und Pinkus erstmals eine große retrospektive Untersuchung über 150 Fälle von organoideem Nävus vor und etablierten die oben erläuterte Stadieneinteilung [66].

Zusammengefasst lag die Häufigkeit von Sekundärproliferationen auf Naevi sebacei in den Studien seit der Erstbeschreibung bis 1997 zwischen 10,3% und 46,5%. Basalzellkarzinome waren mit 6,4% bis 22% die am häufigsten diagnostizierten Tumoren [6, 13, 63, 66, 67, 68, 80, 93, 94], nur in einigen Untersuchungen war das Syringocystadenoma papilliferum mit 5,3% bis 19,3% vor dem Basalzellkarzinom angesiedelt [67, 107]. Aufgrund dieser Datenlage sah man den Talgdrüsenävus mehr und mehr als fakultative Präkanzerose an, weswegen die prophylaktische Exzision vor der Pubertät propagiert und etabliert wurde [12, 18, 30, 47, 74, 97, 107]. Vorangetrieben wurde diese Entwicklung durch die Beschreibung aggressiver und teilweise auch metastasierender Tumoren sowie durch Fallberichte über die Entstehung von Basalzellkarzinomen auf Naevi sebacei im Kindes- und Jugendalter [6, 19, 27, 33, 34, 89].

Ein wichtiger Wandel in der Einschätzung der auf Naevus sebaceus entstehenden Hauttumoren trat mit Ackermans Monographien "Neoplasms with Follicular Differentiation" im Jahre 1993 und "Neoplasms with Sebaceous Differentiation" 1994 ein [4, 98]. Er äußerte sich kritisch über die gängigen Klassifikationen der Adnextumoren und kritisierte deren Einteilungen als kompliziert und fehlerhaft in Nomenklatur und Histogenese [40, 41, 42, 42, 44, 62, 65]. Headingtons Tumorbezeichnungen "trichogenic adnexal tumor", "trichoblastoma", "trichoblastic fibroma", "trichogenic trichoblastoma" und "trichogenic myxoma" fasste Ackerman unter der neuen Kategorie "trichoblastoma" zusammen. Gleichzeitig etablierte er seine auf einem Algorithmus basierende Klassifikation. Sie geht aus von der charakteristischen Silhouette eines Tumors und wendet dann differenzierende histologische Kriterien an. Seitdem ist es nun recht einfach möglich, das Trichoblastom durch seine Silhouette, die ein benignes verdrängendes Wachstumsverhalten zeigt, sowie durch das Vorherrschen von follikulär-germinativen Zellen zu diagnostizieren. Er beschrieb weitere detaillierte Diagnosekriterien, welche die Differenzierung des Trichoblastoms vom Basalzellkarzinom deutlich erleichterten. Dies bot weiteren Autoren Anlass, die Diagnosekriterien weiter zu verfeinern [26, 54, 90]. Ackerman zeigte Abbildungen von als Basalzellkarzinom bezeichneten Neoplasien in Naevi sebacei und korrigierte in vielen Fällen die Diagnose hin zum Trichoblastom.

Abschließend bemerkte er: "Most neoplasms of basaloid cells that occur in association with nevus sebaceus are not true basal-cell-carcinomas, but are trichoblastomas [4]."

Bereits 1995 erschien daraufhin die erste Studie, die diese neuen Erkenntnisse verwertete und bestätigte. Vázquez und Sánchez beriefen sich in ihrem Artikel auf Ackermans Beschreibung des Trichoblastoms und gaben zu bedenken: "[...] it is possible that in previous studies it may have been misdiagnosed as a basal cell carcinoma [16]." Diese Entwicklung setzte sich fort: Im Jahre 2000 fanden Cribier et al. als häufigste Sekundärproliferation auf Naevus sebaceus das Syringocystadenoma papilliferum (5,0%), gefolgt vom Trichoblastom (4,7%). In nur 0,8% der Präparate wurden Basalzellkarzinome gefunden [21]. Kaddu et al. diagnostizierten im Jahre 2000 Trichoblastome bei 7,0% und Basalzellkarzinome bei nur 0,6% ihrer Patienten [53].

Zusammengefasst war in Publikationen über Sekundärproliferationen seit 1993 entweder das Trichoblastom mit einer Häufigkeit von 3% bis 7,7% oder das Syringocystadenoma papilliferum (1% bis 12,8%) häufigster Tumor auf Naevi sebacei. Basalzellkarzinome kamen lediglich bei 0% bis 3,5% vor und waren damit deutlich seltener als in früheren Statistiken. Die Häufigkeit von Tumoren auf Naevi sebacei lag insgesamt zwischen 7,6% und 47,1% [16, 21, 52, 53, 73]. Unter dem neuen Aspekt der überwiegenden Gutartigkeit der Tumoren auf Naevus sebaceus wurde in Studien der letzten Jahre der Sinn einer prophylaktischen Exzision in Frage gestellt [11, 21, 39, 52, 73, 87].

1.3. Fragestellung

Die klinischen und histologischen Charakteristika des Naevus sebaceus wurden seit seiner Erstbeschreibung vor mehr als 100 Jahren genau definiert. Eine Stadieneinteilung, die das Erscheinungsbild der Läsion vor und nach der Pubertät beschreibt, wurde eingeführt [66]. Bei einigen Autoren war allerdings nicht ausschließlich der Naevus sebaceus Objekt ihrer Untersuchungen. So wurden bisweilen organoide Nävi ohne weitere Differenzierung betrachtet, was die Vergleichbarkeit der klinischen und histologischen Ergebnisse erschwert [66, 107].

Bezüglich der auf Naevus sebaceus wachsenden Hauttumoren hat ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Bis vor etwa 10 Jahren herrschte die Meinung vor, Basalzellkarzinome, also (semi)maligne Tumoren, seien die häufigsten Sekundärneoplasien [6, 13, 63, 66, 67, 68, 80, 93, 94, 107]. Mehrere neuere Studien widerlegten dies und deckten auf, dass in älteren Publikationen häufig Trichoblastome als Basalzellkarzinome fehldiagnostiziert worden waren [2, 16, 21, 52, 53, 73, 98]. In jüngerer Vergangenheit beschrieben mehrere Autoren das Trichoblastom als häufigsten Tumor auf Naevus sebaceus [16, 53], andere Publikationen sahen das Syringocystadenoma papilliferum als führend [21, 73]. In einigen Studien wurde der Begriff der Neoplasie im weiteren Sinne verwendet und auch Läsionen wie z.B. die Verruca vulgaris berücksichtigt. Diese veränderten dann die Ranglisten der Sekundärproliferationen deutlich [21, 52].

Vor dem Hintergrund der veränderten Einschätzung des malignen Potenzials sollte mit der vorliegenden Studie die Art und Dignität der auf Naevus sebaceus entstehenden Tumoren und anderen begleitenden Veränderungen im Patientenkollektiv der Universitäts-Hautklinik Würzburg genau charakterisiert sowie Häufigkeit und Manifestationszeitpunkt bestimmt werden. Dabei sollte besonderer Wert auf die Häufigkeit des Vorkommens trichoepithelialer Proliferationen der basalen Epidermis als möglicher Ausgangspunkt von Trichoblastomen und Basalzellkarzinomen gelegt werden. Des weiteren sollten detaillierte Daten zur Ausprägung der klinischen und histologischen Merkmale des Naevus sebaceus erhoben, ihr Zusammenhang mit den entstehenden Tumoren geprüft sowie Rückschlüsse vom feingeweblichen Bild auf die Histopathogenese bestimmter Tumoren gezogen werden. Die eigenen Daten sollten mit klinischen und histologischen Ergebnissen publizierter Studien verglichen und eine Behandlungsempfehlung abgeleitet werden.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Klinische Untersuchungen

Diese retrospektive Untersuchung umfasst alle Patienten, bei denen im Zeitraum von 1996 bis 2005 (10 Jahre) in der Universitäts-Hautklinik Würzburg durch histologische Untersuchung ein Naevus sebaceus diagnostiziert wurde.

Die Informationen über die Patienten und klinischen Befunde wurden den Ambulanzkarten und stationären Akten sowie den histologischen Anforderungsscheinen der Universitäts-Hautklinik Würzburg entnommen. Erhoben wurde im Einzelnen:

Patientendaten:

- Geschlecht
- Alter bei Exzision (bei mehrzeitigem Vorgehen Alter bei Erstexzision)

klinische Angaben zum Naevus sebaceus:

- operatives Vorgehen bei der Gewinnung der histologischen Präparate
- Manifestationszeitpunkt
- Lokalisation
- Körperseite
- Linearität
- Größe
- Farbe
- Oberflächenaspekt
- klinisches Stadium
- Verdachtsdiagnose
- klinische Veränderung
- Verdachtsdiagnose der Sekundärproliferation

Die Lokalisation wurde nach dem ICD-Lokalisationsschlüssel kodiert und ausgewertet, wobei eine Erweiterung um die Kategorie "retroaurikulär" erfolgte [104]. Da eine

weitergehende Differenzierung von Lokalisationen am behaarten Kopf mittels ICD-Schlüssel nicht möglich ist, wurde parallel nach Feneis' Regionen der Haut kategorisiert [29].

Die Zuordnung zu einem Stadium erfolgte nach rein klinischen Gesichtspunkten, wie sie bei Alessi beschrieben werden [6]. Flache Läsionen oder wenig erhabene Plaques wurden als Stadium 1 kategorisiert. Dem Stadium 2 wurden erhabene, verruköse oder papillomatöse Plaques zugeordnet. Bei Wachstum eines umschriebenen Tumors auf einer Plaque erfolgte die Zuordnung zum Stadium 3.

In dieser Arbeit gezeigte Fotografien von klinischen Befunden wurden vom Fotografen der Universitäts-Hautklinik Würzburg, Herrn Gerhard A. Krämer, mit Geräten der Firma Nikon aufgenommen (Typ F3 und Typ D70).

2.2. Histologische Untersuchungen

Die Aufarbeitung der Gewebe war durch Formalinfixierung, Entwässerung, Einbettung in Paraffin, Anfertigung von 4 µm dicken Schnitten, Trocknung und Färbung mit Hämatoxylin-Eosin erfolgt. In einigen Fällen wurde ergänzend eine Elastika-Färbung oder eine Berliner-Blau-Reaktion durchgeführt. Bei unklaren Befunden wurden neue Schnittpräparate nach genanntem Ablauf angefertigt.

Alle Präparate wurden erneut eingehend lichtmikroskopisch untersucht. Dies erfolgte mit einem binokularen Mikroskop der Firma Olympus (Typ BH-2). Es wurden folgende Vergrößerungen verwendet: 20-, 40-, 100-, 200-, 400- und 600fach. Ergänzend wurden alle Präparate mit Herrn Dr. med. Hermann Kneitz, Facharzt für Pathologie, besprochen und einzelne Fälle in der pathohistologischen Konferenz der Universitäts-Hautklinik Würzburg diskutiert.

Die Ausprägung folgender histologischer Merkmale wurde in den Schnittpräparaten semiquantitativ beurteilt:

- Dicke der Epidermis
- Anzahl der Talgdrüsen
- Größe der Talgdrüsen
- Anzahl apokriner Schweißdrüsen
- Anzahl ekkriner Schweißdrüsen
- Anzahl der Haarfollikel
- Art der Haarfollikel
- sonstige histologische Besonderheiten

Die Merkmale "Dicke der Epidermis" und "Größe der Talgdrüsen" wurden nach folgendem Schema erfasst:

- | | |
|----------------------------------|----|
| • Struktur atrophisch | -1 |
| • Struktur regulär | 0 |
| • Struktur leicht hyperplastisch | 1 |
| • Struktur mäßig hyperplastisch | 2 |
| • Struktur stark hyperplastisch | 3 |

Die übrigen Merkmale wurden nach folgendem Schema erfasst:

- | | |
|---------------------------------|---|
| • Merkmal nicht vorhanden | 0 |
| • Merkmal gering vorhanden | 1 |
| • Merkmal mäßig stark vorhanden | 2 |
| • Merkmal stark vorhanden | 3 |

Dem Auffinden von Tumoren, basaloiden Proliferationen und anderen Veränderungen, die den Naevus sebaceus begleiten, wurde entsprechend der Fragestellung besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Der Begriff "Tumor" wurde hierbei in seinem weiteren Sinne verwendet und umfasste jegliche Gewebsvermehrung. So wurden neben

tatsächlichen Neoplasien z.B. auch Verrucae vulgares oder Zysten eingeschlossen. Mit "begleitenden Veränderungen" sind alle Befunde gemeint, die bei der histologischen Untersuchung in unmittelbarer Nähe zu einem Naevus sebaceus zu finden waren, wie z.B. epidermale Nävi.

Die Diagnostik der Hauttumore folgte "Ackerman's Histologic Diagnosis of Neoplastic Skin Diseases" [2, 81, 98]. Ergänzend wurden zur Beurteilung der histologischen Merkmale des Naevus sebaceus und seiner begleitenden Veränderungen die diagnostischen Leitlinien von Weedon, Kerl et al. und Kee et al. herangezogen [57, 58, 59, 105].

Die in dieser Arbeit gezeigten digitalen Fotografien der feingeweblichen Befunde wurden mit einer Kamera der Firma Jenoptik (Typ ProgRes C12) angefertigt.

2.3. Auswertung und Statistik

Ausgewertet wurden die erhobenen Daten durch die Kodierung in Zahlen und anschließende Bearbeitung mit dem Programm Statistical Package for Social Sciences Version 12.0.1 (SPSS) für Windows.

Bei den graphischen Darstellungen kamen die Methoden der deskriptiven Statistik zur Anwendung. Die Signifikanz des Altersunterschiedes in den drei klinischen Stadien sowie der Altersunterschied zwischen den Patientengruppen mit bzw. ohne Tumor und andere begleitende Veränderungen wurden mit dem H-Test von Kruskal und Wallis getestet [14]. Die Lokalisation der Tumoren sowie die Häufigkeit von Trichoblastomen und Basalzellkarzinomen in Präparaten mit trichoepithelialen Proliferationen wurden mit dem Chi-Quadratstest auf Signifikanz überprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei allen Tests auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

3. ERGEBNISSE

3.1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 1996 bis Dezember 2005 wurde in der Universitäts-Hautklinik Würzburg durch histologische Untersuchung bei 149 Patienten ein Naevus sebaceus diagnostiziert. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 107.515 histologische Präparate begutachtet, sodass der Anteil der 149 Naevi sebacei in diesem Kollektiv bei 0,14% lag. Von den 149 Präparaten wurden 72 (48,3%) von niedergelassenen Hautärzten zur Befundung eingesandt. 77 Patienten (51,7%) wurden in der Universitäts-Hautklinik Würzburg behandelt, davon 31 (20,8%) ambulant und 46 (30,9%) stationär.

Der jüngste Patient in dieser Untersuchung war 3 Monate alt, der älteste 72 Jahre. Das Alter lag im Mittel bei 26,7 Jahren (Standardabweichung $\pm 17,8$). Abbildung 1 zeigt die Anzahl der Patienten in den unterschiedlichen Altergruppen zum Zeitpunkt der Gewinnung des Gewebes zur histologischen Untersuchung. Die 11- bis 15jährigen bildeten die größte Gruppe mit 32 Patienten (21,5%); mehr als die Hälfte der Patienten, nämlich 86 (57,7%) waren zwischen 6 und 25 Jahre alt. Ein zweiter Altersgipfel zeigte sich bei den 31- bis 40jährigen (11,5%).

Im vorliegenden Patientenkollektiv waren 90 Patienten männlichen (60,4%) und 59 Patienten weiblichen Geschlechts (39,6%). Der Altersmittelwert bei den Männern und Jungen betrug $27,9 \pm 18,5$ Jahre, bei den Frauen und Mädchen lag er mit $24,9 \pm 16,7$ Jahren etwas niedriger.

Das operative Vorgehen bei der Gewinnung des Nävusgewebes ist in Tabelle 1 dargestellt. Bei 106 Patienten (71,2%) erfolgte eine Exzision, bei 34 Patienten (22,8%) wurde eine diagnostische Stanzbiopsie vorgenommen, 3 Naevi sebacei (2,0%) wurden kürettiert. Vor der Exzision des gesamten Nävus wurde der Befund bei 16 Patienten (15,1%) durch eine Stanzbiopsie gesichert. Das mittlere Alter bei Exzision lag bei $24,2 \pm 13,0$ Jahren. Patienten, deren Nävus stanzbiopsiert oder kürettiert wurde, wurden dabei ausgeklammert, ebenso wie die Fälle, bei denen die Art der Gewebegewinnung

aus den vorliegenden Unterlagen nicht zu erfahren war. Bei mehrzeitigem Vorgehen wurde das Alter bei Erstexzision berücksichtigt.

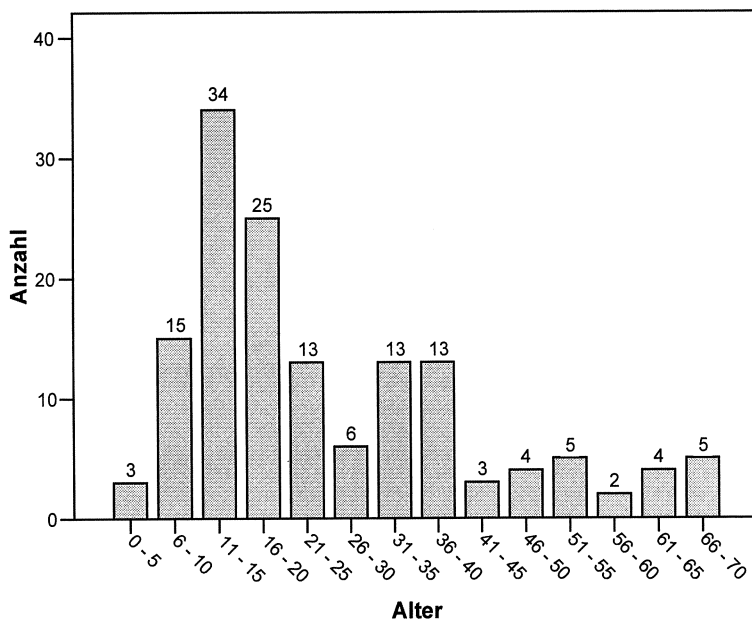


Abbildung 1. Anzahl der Patienten mit Naevus sebaceus zum Zeitpunkt der Gewinnung des Gewebes zur histologischen Untersuchung (n=149, Altersmittelwert $26,7 \pm 17,8$ Jahre).

Tabelle 1. Operatives Vorgehen bei der Gewinnung von Gewebe bei 149 Patienten mit Naevus sebaceus.

operatives Vorgehen	Anzahl	Prozent
Exzision	106	(71,2%)
- <i>einzeitig</i>	82	(55,1%)
- <i>mehrzeitig</i>	24	(16,2%)
Stanzbiopsie	34	(22,8%)
Kürettage	3	(2,0%)
Unbekannt	6	(4,0%)
Summe	149	(100,0%)

3.2. Klinische Aspekte des Naevus sebaceus

3.2.1. Manifestationszeitpunkt

Bei 94 Patienten (63,1%) war der Naevus sebaceus bereits bei Geburt oder kurz danach beschrieben worden. 7 Patienten (4,7%) gaben an, dass er erst zu einem späteren Zeitpunkt entstanden sei. In 48 Fällen (32,2%) waren den vorliegenden Unterlagen keine Angaben zum Manifestationszeitpunkt zu entnehmen.

3.2.2. Lokalisation

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Lokalisationen der Naevi sebacei. Die genaue anatomische Abgrenzung der Hautregionen am behaarten Kopf geht aus Abbildung 2 hervor. Das Kapillitium war die häufigste Lokalisation, bei der Hälfte der Patienten (74 Patienten, 49,7%) traten die Naevi sebacei hier auf. Am zweithäufigsten war das Gesicht betroffen (34 Patienten, 22,8%). Retroaurikulär waren 13 Naevi sebacei (8,7%) lokalisiert.

Tabelle 2. Lokalisation der Naevi sebacei bei 149 Patienten.

Lokalisation	Anzahl	Prozent
Kapillitium	74	(49,7%)
- <i>parietal</i>	32	(21,5%)
- <i>okzipital</i>	26	(17,4%)
- <i>temporal</i>	6	(4,0%)
- <i>frontal</i>	3	(2,0%)
- <i>nicht näher bezeichnet</i>	7	(4,7%)
Gesicht	34	(22,8%)
- <i>Wange</i>	13	(8,7%)
- <i>Stirn</i>	8	(5,4%)
- <i>Kinn</i>	5	(3,3%)
- <i>Schläfe</i>	5	(3,4%)
- <i>Nase</i>	3	(2,0%)
Retroaurikulär	13	(8,7%)
Brust und oberer Rücken	6	(4,0%)
Hals	4	(2,7%)
Nacken	4	(2,7%)
Schulter	4	(2,7%)
Bauch	2	(1,3%)
Systematisiert	2	(1,3%)
Unbekannt	6	(4,0%)
Summe	149	(100,0%)

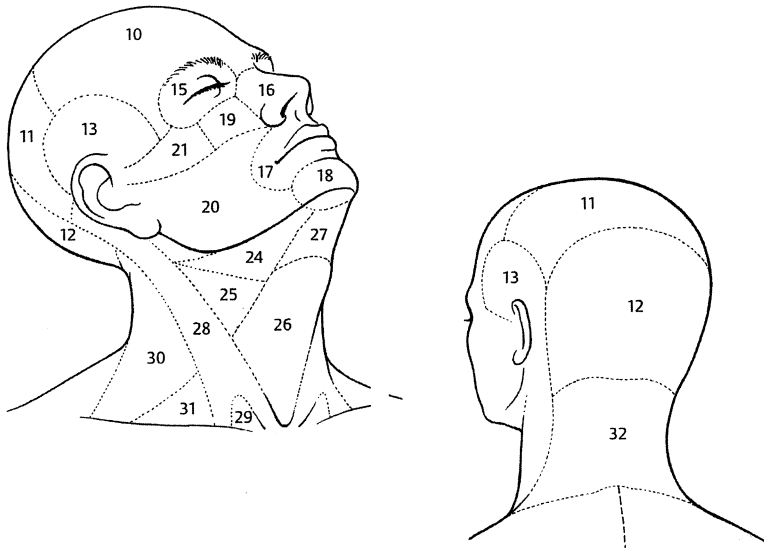


Abbildung 2. Regionen der Haut am Kapillitium [aus: Feneis H. Anatomisches Bildwörterbuch. Thieme: Stuttgart-New York, 1998, S. 398-399].

- 10 Regio frontalis
- 11 Regio parietalis
- 12 Regio occipitalis
- 13 Regio temporalis

54 der Naevi sebacei (36,2%) waren auf der rechten Körperseite lokalisiert, 51 (34,2%) auf der linken, 29 (19,5%) waren medial angeordnet. Bei 2 Patienten (1,3%) war der Nävus systematisiert, bei 14 (9,4%) konnte aufgrund fehlender Angaben die Zuordnung nicht erfolgen.

3.2.3. Farbe, Größe und Linearität

Das Farbspektrum erstreckte sich von hautfarben über weißlich, gelblich, orange, rötlich und bläulich bis hin zu bräunlich und schwärzlich. Es fanden sich zahlreiche Mischttöne. Mit 31 Nävi (20,8%) war gelblich der häufigste Farbton. Der Altersmittelwert der Patienten mit gelblichem Naevus sebaceus betrug $26,2 \pm 18,7$ Jahre, mit gelblich-rötlichem Nävus $23,4 \pm 13,8$ Jahre, mit hautfarbenem $32,0 \pm 17,1$ Jahre, mit hellbraunem $22,9 \pm 10,5$ Jahre und mit bräunlichem $13,0 \pm 7,1$ Jahre. Die Zusammenfassung der Patienten in eine Gruppe mit hellen und in eine andere mit dunklen Farbtönen der Naevi sebacei erbrachte ein mittleres Alter der Patienten mit hellen Nävi von $29,7 \pm 16,6$ Jahren; die Patienten mit dunklen Nävi waren im Mittel $26,1 \pm 10,2$ Jahre alt. Ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Farbton des Naevus sebaceus war nicht ersichtlich. Bei 52 Patienten erfolgte keine Angabe zur Farbe.

Die Größe der Naevi sebacei variierte zwischen $0,5 \times 0,5$ cm und 15×8 cm.

Bei 11 Patienten (7,4%) wurde er klinisch als linear beschrieben.

3.2.4. Stadium

Abbildung 3 zeigt das Alter der Patienten in Abhängigkeit vom klinischen Stadium des Naevus sebaceus. Bei 7 Patienten (4,7%) befand sich der Nävus in Stadium 1, 84 Patienten (56,4%) zeigten einen Naevus sebaceus in Stadium 2, in Stadium 3 befanden sich die Nävi bei 14 Patienten (9,4%). Die Altersunterschiede in den drei Gruppen waren signifikant ($p=0,043$); je weiter fortgeschritten das Stadium, umso höher war auch das Alter. Die Nävi von 44 Patienten (29,5%) konnten keinem klinischen Stadium zugeordnet werden, da keine Beschreibung des klinischen Aspekts vorlag.

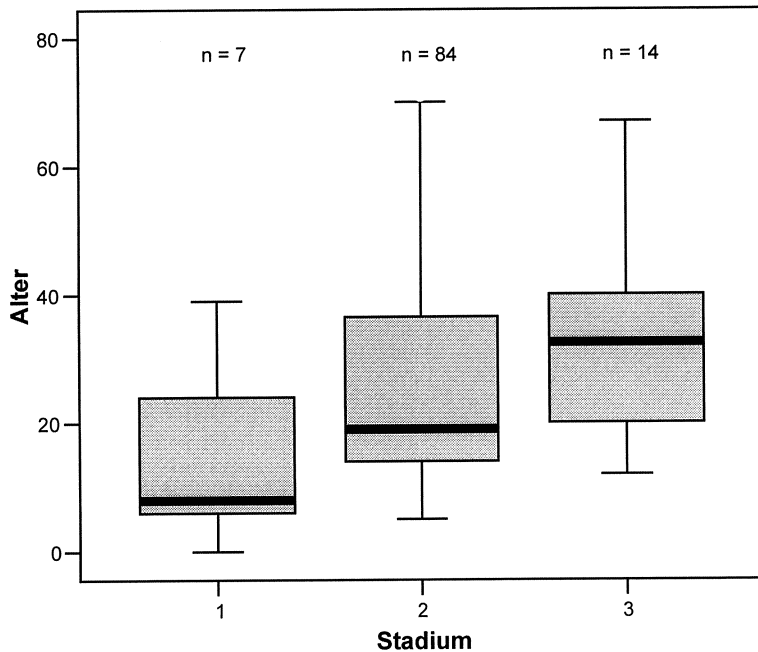


Abbildung 3. Alter der Patienten in den unterschiedlichen klinischen Stadien des Naevus sebaceus (n=105). Die Nävi von 44 Patienten konnten keinem klinischen Stadium zugeteilt werden, da keine Beschreibung des klinischen Aspekts vorlag.

Die Box-Whiskers umfassen 99% der Patienten. In der Box kommen 2/3 der Patienten zu liegen. Die schwarze Linie markiert den Median.

3.2.5. Klinische Verdachtsdiagnose, klinische Veränderung und Tumorverdacht

Bei 98 Patienten (65,8%) war bereits klinisch die später histologisch gesicherte Verdachtsdiagnose "Naevus sebaceus" gestellt worden. 22 Mal (14,8%) wurde diese zusammen mit anderen Differenzialdiagnosen geäußert und war damit die häufigste. In weiteren 22 Fällen (14,8%) wurde klinisch eine andere Verdachtsdiagnose erwogen. Einen Überblick über alle klinischen Verdachtsdiagnosen gibt Tabelle 3. Darunter fanden sich 25 epitheliale Nävi (15,1%), 13 melanozytäre Nävi (7,4%) und weitere Dermatosen.

Klinische Veränderungen des Naevus sebaceus wurden bei 42 Patienten (28,2%) beschrieben, bei 46 (30,9%) wurde keine Veränderung angegeben, bei 61 (40,9%) erfolgte gar keine Angabe. Einen Überblick über sämtliche klinische Veränderungen, die in den histologischen Anforderungsscheinen angegeben wurden, gibt Tabelle 4. Größenprogredienz, knotiges Wachstum, Rezidiv nach erfolgter Behandlung und Blutung wurden häufig beschrieben.

Bei 39 Patienten (26,2%) bestand ein klinischer Verdacht auf Tumorentstehung bei vorbestehenden Naevi sebacei, bei 108 (72,5%) lag kein Tumorverdacht vor, bei 2 (1,3%) erfolgte keine Angabe. Einen Überblick über alle geäußerten klinischen Verdachtsdiagnosen bei Tumorentstehung auf Naevi sebacei zeigt Tabelle 5. In erster Linie waren dies Basalzellkarzinome gefolgt von Syringocystadenomata papillifera und Trichoblastomen.

Tabelle 3. Klinische Verdachtsdiagnosen bei im weiteren Verlauf histologisch gesicherten Naevi sebacei bei 149 Patienten.

Verdachtsdiagnose	Anzahl	Prozent
Naevus sebaceus	120	(68,2%)
Nävuszellnävus/melanozytärer Nävus	13	(7,4%)
Epidermaler Nävus	8	(4,5%)
Naevus verrucosus	5	(2,8%)
Inflammatorischer linearer verruköser epidermaler Nävus	3	(1,7%)
Nävus	3	(1,7%)
Naevus comedonicus	2	(1,1%)
Naevus xanthomatosus	2	(1,1%)
Systematisierter/linearer Nävus	2	(1,1%)
Alopecia areata	1	(0,6%)
Aplasia cutis congenita	1	(0,6%)
Autoimmundermatose	1	(0,6%)
Basalzellkarzinom	1	(0,6%)
Chronisches Ekzem	1	(0,6%)
Dermaler Nävus	1	(0,6%)
Naevus bleu	1	(0,6%)
Naevus pilosus	1	(0,6%)
Phototoxische Pigmentierung	1	(0,6%)
Pili recurvati	1	(0,6%)
Xanthom	1	(0,6%)
Ohne Verdachtsdiagnose	7	(4,0%)
Summe	176*	(100,0%)

* Die Anzahl der Verdachtsdiagnosen übersteigt die Zahl der Naevi sebacei, da in 25 Fällen mehr als eine Verdachtsdiagnose geäußert wurde.

Tabelle 4. Im histologischen Anforderungsschein mitgeteilte klinische Veränderungen bei Naevi sebacei bei 149 Patienten.

klinische Veränderung	Anzahl	Prozent
Größenprogredienz	15	(9,5%)
Knotiges Wachstum	13	(8,2%)
Rezidiv nach Exzision, Dermabrasio, Laser-Behandlung	12	(7,6%)
Blutung	6	(3,8%)
Entzündung	2	(1,3%)
Nässen	2	(1,3%)
Veränderung der Oberflächenstruktur	2	(1,3%)
Farbveränderung	1	(0,6%)
Keine Veränderung/keine Angabe	107	(67,7%)
Summe	158*	(100,0%)

* Die Anzahl der klinischen Veränderungen übersteigt die Zahl der Naevi sebacei, da in 7 Fällen mehr als eine Veränderung beschrieben wurde.

3.3. Histologische Aspekte des Naevus sebaceus

3.3.1. Dicke der Epidermis

Die Dicke der Epidermis wurde semiquantitativ von "-1" für atroph bis "3" für stark hyperplastisch ausgewertet. Die Altersmittelwerte der Patienten in diesen einzelnen Kategorien ergaben keine signifikanten Unterschiede ($p=0,21$), allerdings war ein Trend zu verzeichnen. Der Altersmittelwert der Patienten mit atropher Epidermis (6 Präparate, 4,0%) lag bei $25,7 \pm 12,8$ Jahren. In der Kategorie "reguläre Epidermis" (12 Patienten, 8,0%) betrug er $18,9 \pm 17,3$ Jahre. Die Kategorie "leicht hyperplastische Epidermis" (35 Patienten, 23,5%) zeigte ein mittleres Alter der Patienten von $23,5 \pm 14,9$ Jahren. In der Kategorie "mäßig hyperplastische Epidermis" (60 Patienten, 40,3%) lag es im Mittel bei

Tabelle 5. Klinische Verdachtsdiagnosen bei Tumorentstehung auf Naevi sebacei bei 149 Patienten.

Verdachtsdiagnose	Anzahl	Prozent
Basalzellkarzinom	15	(9,1%)
Syringocystadenoma papilliferum	13	(7,9%)
Trichoblastom	6	(3,7%)
Verruca vulgaris	5	(3,0%)
Seborrhoische Keratose	3	(1,8%)
Trichoepitheliom	2	(1,2%)
Aktinische Keratose	1	(0,6%)
Angiom	1	(0,6%)
Hämatolymphangioma circumscriptum cysticum	1	(0,6%)
Melanoakanthom	1	(0,6%)
Mucinosis follicularis	1	(0,6%)
Papillom	1	(0,6%)
Superfiziell spreitendes Melanom	1	(0,6%)
Xanthom	1	(0,6%)
Unbekannt	2	(1,2%)
Kein Anhalt für Tumorentstehung	110	(67,1%)
Summe	164*	(100,0%)

* Die Anzahl der Verdachtsdiagnosen übersteigt die Zahl der Naevi sebacei, da in 11 Fällen mehr als eine Verdachtsdiagnose geäußert wurde.

27,9 ± 18,4 Jahren. In Kategorie "Epidermis stark hyperplastisch" (35 Patienten, 23,5%) betrug der Altersmittelwert 30,4 ± 20,3 Jahre. Somit war ein leichter Anstieg der Altersmittelwerte mit zunehmender Dicke der Epidermis zu verzeichnen, der allerdings nicht signifikant war. Bei einem Patienten konnten die histologischen Merkmale auf vorliegenden Schnitten nicht beurteilt werden.

3.3.2. Anzahl und Größe der Talgdrüsen

Die Anzahl der Talgdrüsen wurde durch die Kategorien von "0" für keine Talgdrüsen bis "3" für viele Talgdrüsen beschrieben. Die einzelnen Mittelwerte für das Alter ergaben dabei keine signifikanten Unterschiede ($p=0,23$). In der Kategorie "Talgdrüsen nicht vorhanden" (9 Patienten, 6,0%) lag das Alter der Patienten im Mittel bei 41,9 ± 24,3 Jahren. In der Kategorie "geringe Anzahl der Talgdrüsen" (32 Patienten, 21.5%) betrug es 25,9 ± 20,5 Jahre. Der Altersmittelwert in der Gruppe mit Talgdrüsenvermehrung der Ausprägung "mäßig stark" (61 Patienten, 40,9%) war 25,8 ± 16,2 Jahre. In der Kategorie "viele Talgdrüsen" (46 Patienten, 30,9%) betrug er 25,3 ± 15,9 Jahre.

Die Größe der Talgdrüsen wurde mit "-1" für atroph bis "3" für stark hyperplastisch beschrieben, wobei die Altersunterschiede in den einzelnen Kategorien nicht signifikant waren ($p=0,9$). In der Kategorie "atrophe Talgdrüsen" (6 Patienten, 4,0%) lag das Alter im Mittel bei 26,0 ± 21,2 Jahren. Die Kategorie "reguläre Talgdrüsen" (6 Patienten, 4,0%) zeigte einen Altersmittelwert von 35,2 ± 25,6 Jahren. Das Alter in Kategorie "leicht hyperplastische Talgdrüsen" (15 Patienten, 10,1%) betrug im Mittel 28,9 ± 20,8 Jahre. In der Kategorie "mäßig hyperplastische Talgdrüsen" (51 Patienten, 34,2%) lag es bei 27,2 ± 18,7 Jahren. Die Ausprägung "stark hyperplastische Talgdrüsen" (70 Patienten, 47,0%) zeigte einen Altersmittelwert der Patienten von 25,1 ± 15,8 Jahren.

3.3.3. Anzahl apokriner Schweißdrüsen

Die Anzahl apokriner Schweißdrüsen wurde durch die Kategorien "0" für keine apokrine Schweißdrüsen bis "3" für starke Vermehrung beschrieben. Die Unterschiede der Altersmittelwerte in den jeweiligen Kategorien waren nicht signifikant ($p=0,45$). In der Kategorie "apokrine Drüsen nicht vorhanden" (65 Präparate, 43,6%) betrug das Alter der Patienten im Mittel $24,6 \pm 17,9$ Jahre. Bei der Ausprägung "wenige apokrine Drüsen vorhanden" (54 Patienten, 36,2%) lag es bei $28,4 \pm 18,2$ Jahren. Die Kategorie "mäßig viele apokrine Drüsen" (23 Patienten, 15,4%) zeigte ein mittleres Alter von $29,0 \pm 18,6$ Jahren. In der Kategorie "viele apokrine Drüsen" (6 Patienten, 4,0%) betrug es $23,5 \pm 13,0$ Jahre.

3.3.4. Anzahl ekkriner Schweißdrüsen

Die Ausprägung der ekkrinen Schweißdrüsen im Naevus sebaceus wurde mit "0" für keine ekkrinen Schweißdrüsen bis "3" für starke Vermehrung unterteilt. Die Altersunterschiede in den einzelnen Kategorien waren nicht signifikant ($p=0,45$). Die Ausprägung "keine ekkrinen Schweißdrüsen" (29 Patienten, 19,5%) zeigte einen Altersmittelwert der Patienten von $27,7 \pm 19,9$ Jahren. In der Kategorie "geringe Anzahl ekkriner Schweißdrüsen" (75 Patienten, 50,3%) lag er bei $26,4 \pm 18,9$ Jahren. In der Kategorie "Schweißdrüsen mäßig stark vorhanden" (37 Patienten, 24,8%) betrug er $26,8 \pm 16,4$ Jahre. Die Ausprägung "viele ekkrine Schweißdrüsen" (7 Präparate, 4,7%) zeigte einen Altersmittelwert von $23,9 \pm 10,9$ Jahren.

3.3.5. Anzahl und Art der Haarfollikel, histologische Besonderheiten

Insgesamt wurden in 16 Naevi sebacei (10,7%) Haarfollikel nachgewiesen. Im Einzelnen waren dies rudimentäre Haarfollikel in 12 Präparaten (8,1%) und Vellushaarfollikel in 4 Präparaten (2,7%). Terminalhaarfollikel im Naevus sebaceus kamen im vorliegenden Untersuchungsgut nicht vor.

Bei 10 Patienten (6,7%) lag eine Entzündungsreaktion im Naevus sebaceus vor, bei 8 Patienten (5,4%) eine Hyperpigmentierung der basalen Epidermis. Ein Naevus sebaceus (0,7%) zeigte eine Infektion mit Pityrosporum ovale und Bakterien.

Trichoepitheliale Proliferationen wurden in 24 Präparaten (16,1%) nachgewiesen. Der Altersmittelwert der Patienten mit diesen Proliferationen der basalen Epidermis lag bei $32,3 \pm 16,0$ Jahren und damit höher als der Altersmittelwert aller Patienten dieser Untersuchung (26,7 Jahre).

3.4. Tumoren und andere begleitende Veränderungen im Naevus sebaceus

3.4.1. Häufigkeit und Art

Tumoren und andere begleitende Veränderungen traten bei 53 (35,6%) der 149 Patienten auf. Da in einigen Naevi sebacei mehrere Tumoren diagnostiziert wurden, lag die Anzahl der Tumoren und anderer begleitender Veränderungen insgesamt bei 64. Diese sind in Tabelle 6 dargestellt (siehe auch Farbabbildung 9-13 und 16-26). Das Trichoblastom war der häufigste Tumor, gefolgt von der Verruca vulgaris, dem Syringocystadenoma papilliferum und dem Trichilemmom. Von den 5 diagnostizierten Basalzellkarzinomen (3,1%) wurden 3 in Präparaten festgestellt, in denen noch weitere Tumoren vorhanden waren. Bei 9 Patienten (5,4%) wurden mehrere Tumoren bzw. andere begleitende Veränderungen im Naevus sebaceus nachgewiesen. Die einzelnen Kombinationen sind in Tabelle 7 detailliert dargestellt.

Von den insgesamt 14 Trichoblastomen zeigten 10 ein großknotiges Wachstumsmuster, 2 wurden als zystisch beschrieben und jeweils eines als cribriform und initial. 5 Trichoblastome waren pigmentiert. Unter den Basalzellkarzinomen waren 3 zystisch und jeweils eines solide und infiltrativ-ulzerierend.

Tabelle 6. Tumoren und andere begleitende Veränderungen in Naevi sebacei bei 53 Patienten.

Tumor/begleitende Veränderung	Anzahl	Prozent
Trichoblastom	14	(8,6%)
Verruca vulgaris	10	(6,3%)
Syringocystadenoma papilliferum	6	(3,8%)
Trichilemmom	6	(3,8%)
Zysten/Milien	6	(3,8%)
Apokrines Hydrozystem	5	(3,1%)
Basalzellkarzinom	5	(3,1%)
Läsion ähnlich einer seborrhoischen Keratose **	4	(2,5%)
Melanozytärer Nävus	4	(2,5%)
Epidermaler Nävus	2	(1,3%)
Histiozytom	1	(0,6%)
Trichoepitheliom	1	(0,6%)
Summe	64*	(40,0%)

* Die Anzahl der Tumoren und anderen begleitenden Veränderungen übersteigt die Zahl der Patienten mit entsprechenden Befunden, da in 9 Fällen mehr als ein Tumor oder eine andere begleitende Veränderung in einem Naevus sebaceus festgestellt wurde.

** Die Bezeichnung "Läsion ähnlich einer seborrhoischen Keratose" wurde gewählt, da die damit bezeichnete Veränderung sämtliche histologische Kriterien einer seborrhoischen Keratose erfüllte, aber auch bei Kindern und Jugendlichen auftrat und somit das Kriterium des Auftretens im höheren Lebensalters nicht erfüllte.

Tabelle 7. Art der Mehrfachtumoren und anderen begleitenden Veränderungen in Naevi sebacei bei 9 Patienten.

Kombination	Anzahl	Prozent
1 zystisches Basalzellkarzinom und 1 apokrines Hidrozystom	1	(0,7%)
1 zystisches Basalzellkarzinom und 1 Trichoblastom	1	(0,7%)
1 zystisches Basalzellkarzinom und 2 Trichoblastome	1	(0,7%)
1 Syringocystadenoma papilliferum und 1 Haarfollikelzyste	1	(0,7%)
2 Trichilemmome	1	(0,7%)
1 Trichilemmom und 1 apokrines Hidrozystom	1	(0,7%)
1 Trichoblastom und 1 apokrines Hidrozystom	2	(1,3%)
1 Trichoblastom und 1 dermaler Nävus	1	(0,7%)
Summe	9	(6,2%)

Von den 64 Tumoren und anderen begleitenden Veränderungen waren 59 (92,2%) benignen Natur. Lediglich die 5 Basalzellkarzinome (7,8%) bildeten die Gruppe der (semi)malignen Tumoren und machten einen Anteil an allen Naevi sebacei von 3,1% aus. Von diesen 5 Basalzellkarzinomen zeigte nur eines (0,6%) ein infiltrierendes Wachstum.

Von den 39 Patienten (26,2%) mit klinischem Verdacht auf Tumorentstehung in vorbestehenden Naevi sebacei wurde bei 27 (18,1%) histologisch tatsächlich ein Tumor nachgewiesen. Bei 69% der Fälle wurde der klinische Verdacht auf Tumorentstehung also später histologisch bestätigt; allerdings war die konkrete Tumorerdachtsdiagnose bei nur 7 Patienten (4,7%) zutreffend. Umgekehrt wurde bei 53 Patienten (35,6%) ein Tumor oder eine andere begleitende Veränderung histologisch festgestellt, wovon nur bei 27 (18,1%) klinischer Tumorerdacht bestand. In lediglich der Hälfte der Fälle (50,9%) mit Tumor oder anderer begleitender Veränderung bestand also vor histologischer Beurteilung klinischer Verdacht auf Tumorentstehung.

3.4.2. Besonderheiten in Präparaten mit Tumoren

Trichoepitheliale Proliferationen wurden in insgesamt 24 Präparaten (16,1%) festgestellt. Trichoblastome traten in Präparaten mit trichoepithelialen Proliferationen signifikant häufiger auf als in solchen ohne Proliferationen ($p < 0,001$). Von den 14 Trichoblastomen fanden sich 8 (57,1%) in den 24 Naevi sebacei mit trichoepithelialen Proliferationen, 6 (42,9%) lagen in den 125 Präparaten ohne diese Strukturen vor.

Basalzellkarzinome traten ebenfalls signifikant häufiger in Naevi sebacei mit trichoepithelialen Proliferationen auf ($p < 0,05$). Von den 5 Basalzellkarzinomen kamen 3 (60%) in den 24 Präparaten mit trichoepithelialen Proliferationen vor, 2 (40%) entwickelten sich in den 125 Naevi sebacei ohne nachweisbare Proliferationen.

In dem einzigen Naevus sebaceus mit Trichoepitheliom waren keine trichoepithelialen Proliferationen erkennbar.

Eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Entzündungsreaktionen bzw. Pigmentierung der basalen Epidermis und Tumoren erfolgte aufgrund der geringen Fallzahlen (8 bzw. 10) nicht.

3.4.3. Lokalisation

Tumoren und andere begleitende Veränderungen traten signifikant häufiger am behaarten Kopf auf ($p < 0,001$). Von den 53 Naevi sebacei mit Tumor waren 43 (81,3%) am behaarten Kopf lokalisiert, nur 10 (18,7%) fanden sich in anderen Lokalisationen. Bei den 96 Naevi sebacei ohne Tumor waren 31 (32,3%) am Kapillitium zu finden, 65 (67,7%) in anderen Körperregionen.

3.4.4. Alter und Geschlecht der Patienten

Der Altersunterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne Tumor bzw. anderen begleitenden Veränderungen war signifikant ($p=0,008$). Der Altersmittelwert der Patienten ohne Tumor und andere begleitende Veränderung lag bei $23,1 \pm 15,0$ Jahren und war damit 10 Jahre niedriger als bei den Patienten mit Tumor. Bei diesen betrug er $33,2 \pm 20,6$ Jahre. Die Patienten mit Trichoblastomen waren im Mittel $38,8 \pm 12,4$ Jahre alt, bei den Verrucae vulgares auf Naevus sebaceus lag der Mittelwert bei $24,9 \pm 22,3$ Jahren. Der Altersmittelwert der Patienten mit Syringocystadenomata papillifera lag bei $19,5 \pm 13,0$ Jahren. Die Patienten mit Zysten und Milien waren im Mittel $18,9 \pm 15,5$ Jahre alt, die mit Trichilemmomen $63,8 \pm 6,2$ Jahre. Das Alter der Patienten mit Basalzellkarzinomen lag im Mittel bei $55,8 \pm 15,8$ Jahren; im Einzelnen waren die Patienten 32, 51, 54, 71 und 71 Jahre alt. Eine genaue Untersuchung der Altersmittelwerte weiterer Tumoren erfolgte aus statistischen Gründen aufgrund der geringen Fallzahlen (zwischen 1 und 5 je Tumor) nicht. Der jüngste Patient mit Tumor auf Naevus sebaceus war ein 5jähriger Junge mit einem Syringocystadenoma papilliferum, der älteste ein 71jähriger Patient mit einem zystischen Basalzellkarzinom.

Die Geschlechtsverteilung der Patienten mit Tumor entsprach derjenigen bei Patienten ohne Tumor. Bei den Patienten mit Tumor und anderer begleitender Veränderung handelte es sich um 33 Männer (62,3%) und 20 Frauen (37,7%), die Patienten ohne Tumor umfassten 57 Männer (59,4%) und 39 Frauen (40,6%). Eine genaue Untersuchung der Geschlechtsverteilung für die einzelnen Tumoren wurde aufgrund der geringen Fallzahlen (zwischen 1 und 14 je Tumor) nicht durchgeführt.

4. DISKUSSION

4.1. Klinische Aspekte

Im Zeitraum zwischen 1996 und 2005 wurden 149 Naevi sebacei an der Universitäts-Hautklinik Würzburg diagnostiziert. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden histologische und klinische Aspekte des Nävus untersucht, die im Folgenden diskutiert werden.

Die erhobene Geschlechtsverteilung der Patienten mit Naevus sebaceus zeigte mit 60% eine Präferenz des männlichen Geschlechts. In früheren Publikationen waren Männer und Frauen bisweilen gleich häufig betroffen [63, 66], gelegentlich wurde eine leichte Bevorzugung der Frauen [6, 94, 107] oder der Männer beschrieben [27, 67]. Hieraus kann gefolgert werden, dass der Naevus sebaceus bei Männern und Frauen gleich häufig vorkommt. Das Überwiegen des männlichen Geschlechts in vorliegender Arbeit wird als zufällig gewertet.

Das Alter bei Exzision lag im Mittel bei 24 Jahren und bewegte sich damit nahe dem anderer Studien der letzten Jahre. So nannten z.B. Cribier et al. ein mittleres Exzisionsalter von 25 Jahren [21]. Dieses relativ geringe Alter spiegelt die Tatsache wieder, dass Naevi sebacei auch in jüngerer Vergangenheit noch häufig im Kindes- und Jugendalter operativ angegangen wurden. Grund hierfür ist zumindest teilweise die früher gegebene Empfehlung, Naevi sebacei vor dem Eintritt in die Pubertät prophylaktisch zu exzidieren [6, 12, 18, 19, 25, 27, 30, 34, 47, 89, 97]. Auch wird die Läsion durch das vermehrte Sichtbarwerden und die gesteigerte Eigenwahrnehmung zur Zeit der Pubertät häufig als störend empfunden und dann aus kosmetischen Gründen entfernt. Veränderungen auf dem Nävus bei jüngeren Patienten (z.B. eine Verruca vulgaris) können ebenfalls zu früher Exzision führen.

Nur 7 Patienten der vorliegenden Arbeit gaben einen späteren Manifestationszeitpunkt als Geburt oder Säuglingsalter an, was sich mit Daten früherer Studien deckt [8, 15, 39]. In Fällen, bei denen ein späterer Manifestationszeitpunkt beschrieben wurde, muss von

fehlerhaften Angaben des Patienten ausgegangen werden. Offenbar wird die Läsion in einigen Fällen erst nach dem Säuglingsalter klinisch auffällig.

Das Kapillitium war im Würzburger Krankengut die häufigste Lokalisation des Naevus sebaceus. Hier war die Hälfte der histologisch untersuchten Nävi lokalisiert. Daneben waren Gesicht und retroaurikuläre Haut häufig betroffen; insgesamt war der Kopf mit 81% deutlich führend. Dies wurde von zahlreichen anderen Autoren mit Werten bis zu 90% ähnlich beschrieben [63, 66, 67, 68, 94, 107]. Allerdings fand sich in einigen Arbeiten eine Präferenz der Gesichtsregion [68, 94] und in anderen eine Bevorzugung des Kapillitiums [27, 66, 67].

Das Farbspektrum des Naevus sebaceus erstreckte sich in vorliegender Untersuchung von weißlich über hautfarben, gelblich, orange, rötlich und bläulich bis hin zu bräunlich und schwärzlich. Es fanden sich zahlreiche Mischttöne. Die in der Literatur mit zunehmendem Alter des Patienten beschriebene Veränderung zu dunkleren Farbtönen konnte in dieser Untersuchung nicht nachvollzogen werden, auch nicht bei der Zusammenfassung der Patienten in eine Gruppe mit hellen und eine andere mit dunklen Farbtönen [6, 39, 66]. Dies mag zum einen an der retrospektiven Erhebung der Daten aus Arztbriefen und Patientenakten liegen. Zum anderen sind aufgrund der geringen Fallzahlen die Altersmittelwerte für manche Farbtöne (bisweilen nur 3 Patienten) als nicht repräsentativ anzusehen.

Bei 11 Patienten (7,4%) wurde der Naevus sebaceus in vorliegender Arbeit klinisch als linear beschrieben. Unabhängig vom klinischen Erscheinungsbild wird allerdings angenommen, dass alle Naevi sebacei durch Mosaik-Bildung entstehen [37, 48]. Aufgrund der geringen Fläche ist der lineare Aspekt häufig nicht erkennbar. Beim Schimmelpenning-Syndrom, bei dem große Hautregionen vom Naevus sebaceus betroffen sind, ist die Linearität dagegen in der Regel deutlich sichtbar.

Der Altersmittelwert der Patienten der vorliegenden Arbeit stieg mit zunehmendem klinischem Stadium signifikant an, wie in Abbildung 3 dargestellt. Dies zeigt, dass die von Mehregan und Pinkus 1965 eingeführte klinisch-histologische Stadieneinteilung

[66], die später von zahlreichen anderen Autoren übernommen wurde, auch unter ausschließlich klinischen Kriterien des Naevus sebaceus zutreffend anzuwenden ist [5, 6, 11, 17, 39, 52, 59, 72, 73, 99]. Verantwortlich für den Übergang vom flachen Naevus sebaceus (Stadium 1) zur plaqueartigen Läsion (Stadium 2) ist die mit der Pubertät beginnende Androgenstimulation der Talgdrüsen [35, 75]. Einschränkend muss angemerkt werden, dass die Zuteilung zu einem klinischen Stadium in vorliegender Arbeit nicht unmittelbar, sondern aufgrund der Beschreibungen der Läsionen in Krankenakten und Arztbriefen erfolgte.

Bei etwa zwei Drittel der Würzburger Patienten war die später histologisch gesicherte Verdachtsdiagnose "Naevus sebaceus" bereits klinisch gestellt worden, in 15% wurde sie zusammen mit anderen Differenzialdiagnosen geäußert. Insgesamt war also in 81% der Läsionen die Verdachtsdiagnose "Naevus sebaceus" gestellt worden. Obwohl das klinische Erscheinungsbild des Naevus sebaceus häufig als sehr charakteristisch beschrieben wird, ist der Prozentsatz eindeutiger diagnostischer Zuordnung mit nur 66% recht niedrig [15, 39]. Dies mag daran liegen, dass die Läsion v. a. im Stadium 1 klinisch schwerer zu diagnostizieren ist. In vorliegender Arbeit befanden sich nur 7 Naevi sebacei in Stadium 1; 98 Nävi wurden den Stadien 2 oder 3 zugeordnet. Die klinischen Verdachtsdiagnosen zeigten zudem eine große Bandbreite. In Betracht gezogen wurden vor allem andere Nävi; unter den Verdachtsdiagnosen fanden sich melanozytäre und epitheliale Nävi, wie der epidermale Nävus und der Naevus verrucosus. Das dem Naevus sebaceus bisweilen ähnliche Erscheinungsbild dieser Läsionen scheint die Unterscheidung zu erschweren.

Klinische Veränderungen des Naevus sebaceus wurden bei etwa einem Drittel der Patienten beschrieben. Bei einem weiteren Drittel bestand ein klinischer Verdacht auf Tumorentstehung. In diesen Fällen wurden Größenprogredienz und knotiges Wachstum häufig angegeben. Die anamnestiche Angabe "Größenwachstum" ist wahrscheinlich mit dem pubertären Dickenwachstum synonym, da ein Naevus sebaceus nur proportional mit dem Körperwachstum an Fläche zunimmt. Rezidive nach erfolgter Behandlung, v. a. nach Lasertherapie und anderen oberflächlichen Behandlungsformen, wurden häufig beobachtet. Dies ist plausibel, da bei einem derartigen Vorgehen

aufgrund seiner Lokalisation in Epidermis und Dermis nicht der gesamte Nävus entfernt werden kann. So ist bei der Laser-Behandlung des Naevus sebaceus auch von anderen Autoren eine hohe Rezidivrate beschrieben worden, sodass dieses Vorgehen als ungeeignet anzusehen ist [24, 32]. Blutungen und Entzündungen waren aufgrund der Prominenz der Läsion und daraus resultierender mechanischer Irritation in vorliegender Arbeit und in anderen Publikationen ebenfalls häufig [80].

4.2. Histologische Aspekte

In anderen Arbeiten war häufig eine Zunahme der Dicke der Epidermis, der Anzahl und Größe der Talgdrüsen sowie der Anzahl apokriner und ekkriner Schweißdrüsen mit dem Alter (vor allem zum Zeitpunkt der Pubertät) beschrieben worden [5, 6, 11, 17, 39, 52, 59, 72, 73, 99]. Die Unterschiede der Altersmittelwerte bei den unterschiedlichen Ausprägungen waren jedoch in vorliegender Arbeit nicht signifikant. Allein bei der Dicke der Epidermis ließ sich ein nicht signifikanter Trend erkennen, dass die Altersmittelwerte mit steigender Dicke der Epidermis zunahmten. Das deutlich höhere Durchschnittsalter in der Gruppe mit atrophischer Epidermis lässt sich durch die abnehmende hormonelle Stimulation erklären. Mögliche Fehlerquelle bei der Auswertung der Ausprägung histologischer Merkmale kann das verwendete semiquantitative Schema sein. Dabei erfolgte eine subjektive Zuordnung in die unterschiedlichen Kategorien; eine tatsächliche Auszählung oder Ausmessung der Strukturen unterblieb. Die Art der Auswertung war untersucherabhängig, interindividuelle Schwankungen sind möglich. Zudem kam in einigen Gruppen nur eine geringe Fallzahl von 6 Patienten vor, sodass statistisch verwertbare Aussagen nicht getroffen werden konnten.

Terminalhaarfollikel im Naevus sebaceus kamen im vorliegenden Untersuchungsgut nicht vor. Rudimentäre Haarfollikel wurden lediglich in 12 und Vellushaarfollikel in 4 Naevi sebacei beobachtet, was in Einklang mit den Angaben in der Literatur steht [52, 66, 107]. Mit rudimentären Haarfollikeln sind abnorm konfigurierte Haarfollikel gemeint, die eine frühe, embryonale Form des Haarfollikels darstellen, aber schon

weiter differenziert sind als die ebenfalls beschriebenen trichoepithelialen Proliferationen.

Entzündungsreaktionen und Hyperpigmentierung der basalen Epidermis im Naevus sebaceus wurden auch in früheren Publikationen beobachtet. Als Grund hierfür wurde die mechanische Irritation genannt [80].

4.3. Tumoren und andere begleitende Veränderungen im Naevus sebaceus

Tumoren und andere begleitende Veränderungen traten bei etwa einem Drittel der 149 Patienten auf (Tabelle 6). Diese Ergebnisse können kaum als repräsentativ für die Inzidenz von auf Naevi sebacei wachsenden Hauttumoren oder anderen begleitenden Veränderungen angesehen werden. In vorliegender Untersuchung ist von einer Überrepräsentation der Tumorpatienten auszugehen, da solche häufiger in eine Universitätsklinik überwiesen werden als Patienten, bei denen keine derartige Veränderung auftritt. Tumorverdacht war klinisch bei 39 Patienten geäußert worden; in etwa zwei Drittel der Fälle bestätigte sich dieser Verdacht histologisch; allerdings war die Tumorverdachtsdiagnose bei nur 7 Patienten zutreffend. Umgekehrt war bei nur der Hälfte aller histologisch gesicherten Tumoren vorher der klinische Verdacht auf Tumorentstehung geäußert worden. Offenbar liegt bei bestimmten klinischen Veränderungen wie knotigem Wachstum häufig die Bildung sekundärer Tumoren zugrunde. Andererseits entstand die Hälfte der Tumoren auch ohne klinische Zeichen, wobei es sich dabei am ehesten um frühe Formen und kleine Veränderungen gehandelt hat.

Tabelle 8 zeigt die in früheren Publikationen beobachteten Häufigkeiten von Tumoren und anderen begleitenden Veränderungen auf Naevi sebacei im Vergleich zu den Daten vorliegender Arbeit. Auffällig sind die großen prozentualen Unterschiede der Häufigkeit von Sekundärproliferationen zwischen 5,4% und 47,7%. Die Ursache hierfür ist in der unterschiedlichen Zusammensetzung des Untersuchungsgutes zu sehen. Michalowski stellte publizierte Fallberichte zusammen [68], alle anderen Autoren präsentierten retrospektive Studien am eigenen Untersuchungsmaterial [16, 21, 52, 53, 63, 66, 67, 72,

Tabelle 8. Häufige Tumoren auf Naevus sebaceus in Publikationen von 1962 bis 2006.

Publikation	Anzahl Patienten	Tumoren gesamt	Basalzellkarzinom	Trichoblastom	Syngocystadenoma papilliferum	Trichilemmom	Verruca vulgaris	Andere
Michalowski 1962 [68]	160	34 (22,0%)	34 (22,0%)	-	-	-	-	-
Mehregan und Pinkus 1965 [66]	150	52 (34,7%)	21 (14,0%)	-	8 (5,3%)	-	-	23 (15,4%)
Wilson Jones und Heyl 1970 [107]	140	65 (46,5%)	9 (6,4%)	-	27 (19,3%)	-	-	29 (20,8%)
Mensing und Jänner 1981 [67]	153	38 (24,2%)	19 (12,1%)	-	19 (12,1%)	-	-	-
Morioka 1985 [72]	86	40 (47,7%)	10 (12,7%)	-	-	30 (35,5%)	-	-
Smolin und Hundeiker 1985 [94]	181	21 (17,2%)	21 (17,2%)	-	-	-	-	-
Linse et al. 1987 [63]	200	57 (28,5%)	15 (7,5%)	-	12 (6,0%)	-	-	30 (15,0%)
Chun et al. 1995 [16]	165	9 (5,5%)	-	6 (3,6%)	3 (1,8%)	-	-	-
Stavrianeas et al. 1996 [97]	42	12 (28,7%)	4 (9,5%)	-	5 (11,9%)	-	-	3 (7,3%)
Podzich 1997 [80]	152	49 (32,2%)	16 (10,5%)	-	-	-	-	33 (21,7%)
Jaqueti et al. 2000 [52]	155	44 (28,4%)	-	12 (7,7%)	10 (6,4%)	4 (2,5%)	18 (11,6%)	-
Cribier et al. 2000 [21]	596	100 (16,6%)	5 (0,8%)	28 (4,7%)	30 (5,0%)	16 (2,7%)	14 (2,3%)	7 (1,2%)
Kaddu et al. 2000 [53]	316	24 (7,6%)	2 (0,6%)	22 (7,0%)	-	-	-	-
Muñoz-Pérez et al. 2002 [73]	226	49 (21,5%)	8 (3,5%)	10 (4,4%)	29 (12,8%)	-	-	2 (0,9%)
Vorliegende Arbeit	149	53 (35,6%)	5 (3,1%)	14 (8,6%)	6 (3,8%)	6 (3,8%)	10 (6,3%)	12 (8,1%)

73, 80, 94, 97, 107]. Dabei waren die Einschlusskriterien unterschiedlich. Teilweise wurden die Daten anhand von Naevi sebacei im engeren Sinne erhoben, in anderen Publikationen war der organoide Nävus nach Pinkus Gegenstand der Untersuchungen [77, 80]. Diese Ungenauigkeit lässt sich bei Mehregan und Pinkus nachvollziehen: "Most of the nevi [...] correspond to the type called nevus sebaceus of Jadassohn [66]." Bei Wilson Jones und Heyl wurden gar Naevi sebacei "[...] and related compound epidermal naevi" untersucht [107]. Darüber hinaus wurde der Tumorbegriff sehr unterschiedlich definiert und führte so zu divergierenden Ergebnissen. Wilson Jones und Heyl ließen trichoepitheliale Proliferationen als Neoplasie in ihre Arbeit einfließen, was den hohen Anteil an Tumoren und anderen begleitenden Veränderungen von 46,5% erklärt [107]. Zieht man diese Proliferationen ab, so sinkt der Anteil auf 35,5%. Bei Jaqueti et al. wurden Neoplasien mit Hyperplasien (also Verrucae vulgares und seborrhoischen Keratosen) zusammengefasst, was zu dem hohen Prozentsatz von 47,1% führte [52]. Andererseits wurde von Kaddu et al. ausschließlich auf basaloide Proliferationen geachtet, wodurch sich der niedrige Anteil von 7,6% erklären lässt [53]. Große Unterschiede bezüglich der untersuchten Nävi und der Tumorkriterien machen die früheren Ergebnisse also schwer vergleichbar.

Das Trichoblastom war derjenige Tumor, der am häufigsten auf den Naevi sebacei der vorliegenden Arbeit diagnostiziert wurde (14 Fälle, 8,6%). Basalzellkarzinome waren mit einer Anzahl von 5 (3,1%) dagegen eher selten. Diese Ergebnisse entsprechen etwa den Häufigkeiten anderer Arbeiten der letzten Jahre [21, 52, 53, 73]. Ackerman etablierte 1993 einfache Diagnosekriterien wie charakteristische Silhouette und Vorherrschen von follikulär-germinativen Zellen für das Trichoblastom und ermöglichte damit eine Abgrenzung vom Basalzellkarzinom [4, 98]. Er stellte fest: "Most neoplasms of basaloid cells that occur in association with nevus sebaceus are not true basal-cell-carcinomas, but are trichoblastomas [4]." Die Publikationen, welche die von ihm beschriebenen Kriterien übernahmen (auch die vorliegende Arbeit gehört dazu), diagnostizierten einen geringen Anteil von Basalzellkarzinomen und einen hohen Anteil von Trichoblastomen in Naevi sebacei (Tabelle 8) [21, 52, 53, 73]. Wurden seine Unterscheidungskriterien nicht berücksichtigt oder wurden die Studien vor dem Erscheinen seiner Monographie durchgeführt, waren Basalzellkarzinome häufig und

Trichoblastome selten oder fehlten völlig [16, 63, 66, 67, 68, 72, 80, 94, 97, 107]. Dies legt nahe, dass früher viele Trichoblastome als Basalzellkarzinome fehldiagnostiziert wurden. Die in vorliegender Untersuchung geäußerten Verdachtsdiagnosen für Tumoren auf Naevi sebacei verdeutlichen diesen Paradigmenwechsel ebenfalls. Früher wurden häufig Basalzellkarzinome vermutet, in den letzten Jahren wurde das Trichoblastom immer häufiger schon als klinische Verdachtsdiagnose angegeben.

Von den insgesamt 14 Trichoblastomen der vorliegenden Arbeit zeigten 10 ein großknotiges Wachstumsmuster, 2 waren zystisch und jeweils eines cribriform bzw. initial. 5 Trichoblastome waren pigmentiert. Die Bevorzugung des großknotigen Wachstumsmusters und die häufige Pigmentierung von Trichoblastomen in Naevi sebacei wurde auch von anderen Autoren beschrieben [21, 53]. Unter den 5 Basalzellkarzinomen befanden sich 3 zystische, ein solides und ein infiltrativ-ulzerierendes. Ausschließlich das letztere Basalzellkarzinom zeigte unter allen Tumoren und begleitenden Veränderungen ein aggressives Wachstumsverhalten. Auch in früheren Arbeiten wurde immer wieder das meist nicht aggressive Verhalten der Basalzellkarzinome in Naevi sebacei hervorgehoben [10, 53, 80].

Bei der Entstehung der Tumoren mit basaloider Differenzierung spielen die bereits mehrfach erwähnten trichoepithelialen Proliferationen offenbar eine wichtige Rolle. Sie wurden in 16% der vorliegenden Naevi sebacei festgestellt. Es handelt sich bei diesen Strukturen um Proliferationen der basalen Epidermis, die aus follikulär-germinativen Zellen bestehen, in unterschiedlichen Konfigurationen in das angrenzende Korium wachsen und eine palisadenartige Stellung der randständigen Zellkerne aufweisen (Farbabbildung 19 und 20). In der Literatur wurden ihnen unterschiedliche Bezeichnungen gegeben und vielfältige Bedeutungen beigegeben. Cramer und Cramer sprachen von einer "pseudobasaliomatösen Epidermishyperplasie" und grenzten diese von Basalzellkarzinomen ab. Dennoch hielten sie sie für relevant in der Genese des Basalzellkarzinoms und verwiesen auf die Wechselwirkung zwischen Epithel und Mesenchym in der Pinkusschen Theorie der Basalzellkarzinomgenese [20, 79]. Erstmals in Naevi sebacei wurden trichoepitheliale Proliferationen von Wilson Jones und Heyl in 10% ihrer Fälle beobachtet. Die Autoren nannten sie "basaloid proliferations", stuften

sie als gutartig und nicht neoplastisch ein und wiesen auf eine mögliche Differenzierung in Richtung unreifer Haarkeime hin [107]. Linse et al. fanden sie in 8% ihrer Naevi sebacei, bezeichneten sie als "basaloide Epidermisproliferationen" und sahen sie als Vorstufe von Basalzellkarzinomen an [63]. Ackerman betrachtete sie als Reaktionen der basalen Epidermis auf verändertes Stroma, wie es z.B. auch im Dermatofibrom zu finden ist. Die basale Epidermis durchläuft dabei die Differenzierung Richtung Haarkeim ähnlich den Abläufen in der embryonalen Haut. Ackerman wies ebenfalls auf ihre mögliche Genese bei der Entstehung von Basalzellkarzinomen hin und unterstrich damit Pinkus' Ausführungen zur Genese des Basalzellkarzinoms. Allerdings äußerte er sich nicht bezüglich des Zusammenhangs mit Trichoblastomen [4]. Jaqueti et al. sprachen von "primitive follicular inductions", die sie in 9% der Naevi sebacei sahen [52]. Cribier et al. nannten sie "basaloid type of epidermal hyperplasia" und beschrieben sie mit einer Häufigkeit von 2,3% [21]. Weedon verwendete den Begriff "germ-like structures" [105]. Zusammengefasst wurde also ihr kausaler Zusammenhang mit Basalzellkarzinomen diskutiert und verändertes Stroma als Grund für das Auftreten dieser Proliferationen angeführt.

In vorliegender Arbeit traten Trichoblastome und Basalzellkarzinome signifikant häufiger in Präparaten mit trichoepithelialen Proliferationen auf. Wie Basalzellkarzinome und Trichoblastome bestehen sie aus follikulär-germinativen Zellen. Aus diesem Grund wurden sie von einigen Autoren als Vorläuferstrukturen von Tumoren mit basaloider Differenzierung betrachtet [60, 82]. Das histomorphologische Erscheinungsbild in Farbbildung 19 liefert einen weiteren Hinweis für diese These. Hier ist der direkte Übergang von trichoepithelialer Proliferation in ein Trichoblastom zu sehen. Einen Hinweis auf einen gleichen Differenzierungsweg von trichoepithelialen Proliferationen (also frühen Formen von Haarkeimen) und Trichoblastomen liefert eine Darstellung von Merkel-Zellen mit der CK20-Färbung. Schulz und Hartschuh zeigten, dass sowohl Haarkeime als auch Trichoblastome Merkel-Zellen enthalten [91]. Allerdings ist die daraufhin postulierte These, Merkel-Zellen seien Stimulus für die Trichoblastom-Entstehung, kritisch zu bewerten. Diese Zellen sind regelhaft im Haarfollikel zu finden und ein proliferationsförderndes Potential müsste in einer Vielzahl der Fälle zur Tumorbildung führen. Vielmehr könnte das Vorhandensein von

Merkel-Zellen in Haarkeimen und Trichoblastomen als Hinweis auf einen möglicherweise identischen Differenzierungsweg von trichoepithelialen Proliferationen und Trichoblastomen gesehen werden. Weitere Untersuchungen diesbezüglich werden an der Universitäts-Hautklinik Würzburg erfolgen.

Manche Autoren betrachteten den Zusammenhang zwischen trichoepithelialen Proliferationen und Trichoblastomen genau umgekehrt. Sie gingen davon aus, dass das veränderte Stroma um bestehende Basalzellkarzinome und Trichoblastome die trichoepithelialen Proliferationen induziert [83]. Ob nun Trichoblastome oder trichoepitheliale Proliferationen die jeweils andere Struktur induzieren, kann momentan nicht definitiv beantwortet werden. Die Tatsache, dass trichoepitheliale Proliferationen weniger weit differenziert sind als Trichoblastome oder Basalzellkarzinome spricht für die Annahme, dass trichoepitheliale Proliferationen Vorläufer der Trichoblastome sind. Dass die molekulare Forschung trotz der histomorphologischen Ähnlichkeiten zwischen Basalzellkarzinomen und Trichoblastomen Unterschiede in der Genetik dieser beiden Neoplasien postuliert, widerspricht ebenfalls oben genannter These eines identischen Differenzierungsweges [101].

Die *Verruca vulgaris* war mit 10 Fällen (6,3%) die zweithäufigste Neubildung auf den Naevi sebacei vorliegender Arbeit. Die Diagnose erfolgte nach rein histologischen Kriterien, die in jedem Fall eindeutig anwendbar waren. Ein Virusnachweis wurde nicht durchgeführt. Bei Jaqueti et al. war die *Verruca vulgaris* gar häufigste Sekundärproliferation auf Naevus sebaceus (Tabelle 8) [52]. Als mögliche Ursache für das Auftreten der *Verruca vulgaris* kann die prominente, zerklüftete und deshalb nicht selten traumatisch irritierte Oberfläche des Naevus sebaceus angenommen werden, die eine Infektion mit humanen Papillomviren begünstigen kann [80]. Die immer wieder geführte Diskussion, ob es sich hierbei tatsächlich um Viruswarzen oder nicht doch um Reizakanthome handelt, kann in letzter Instanz nur durch den Virusnachweis geführt werden, der in vorliegender Arbeit nicht erfolgt ist. Auch die Läsionen ähnlich einer seborrhoischen Keratose könnten durch traumatische Reizung und folgende Proliferationsinduktion entstanden sein. Diese Vermutung wurde auch von anderen

Autoren geäußert, die diese Läsionen auf Naevus sebaceus beschrieben. Dort fanden sich ähnliche Häufigkeiten wie die in vorliegender Arbeit beobachteten 2,5% [21, 80].

Das Syringocystadenoma papilliferum lag in vorliegender Arbeit mit 6 Fällen (3,8%) an dritter Stelle der Tumoren auf Naevi sebacei. Bei Wilson Jones und Heyl sowie bei Muñoz-Pérez et al. war es häufigste Sekundärproliferation (Tabelle 8), wobei hier sehr kleine zystische Strukturen einbezogen wurden und die Häufigkeit dadurch anstieg [73, 107]. Dieser Tumor hamartösen Charakters ist insgesamt in mindestens einem Drittel der Fälle mit einem Naevus sebaceus assoziiert [80]. Die Histogenese des Syringocystadenoma papilliferum ist nicht eindeutig geklärt. Neuere immunhistochemische Untersuchungen weisen auf eine Differenzierung in Richtung apokriner Drüsen hin, was einen Erklärungsansatz für die häufige Assoziation dieses Tumors mit dem Naevus sebaceus liefert [80, 81]. Der Naevus sebaceus zeigt regelhaft vermehrte und zystisch veränderte apokrine Drüsen, die den Boden für die Entstehung von Syringocystadenomata papillifera bieten können. Bisweilen wurde vermutet, dass sie wie andere nachgeahmte Adnexstrukturen im Naevus sebaceus aus einem multipotenten Adnexepithel abstammen, ähnlich den oben beschriebenen trichoepithelialen Proliferationen [81]. In diesem Zusammenhang kann auch das Auftreten von Zysten gesehen werden. Da im Naevus sebaceus ohnehin zystisch erweiterte Drüsenausführungsgänge auftreten, liegt die Entstehung zystischer Strukturen wie Zysten, Milien und apokrinen Hidrozystomen nahe [5].

Trichilemmome traten im eigenen Untersuchungsgut mit 6 Fällen (3,8%) ähnlich häufig auf wie bei anderen Autoren (Tabelle 8). Allerdings erscheint der Anteil der Trichilemmome bei Morioka mit 35,0% sehr hoch. Möglicherweise wurden Viruswarzen als Trichilemmome verkannt. Der Autor beschreibt neben den Trichilemmomen zwei Läsionen, die er "verrucous trichilemmal tumor" nennt, reine Viruswarzen diagnostiziert er dagegen nicht [72]. Immer wieder wird in der Literatur diskutiert, dass Trichilemmome keine eigene Entität, sondern alte Viruswarzen seien [80]. Diese These geht auf Ackerman zurück. Tatsächlich beschreibt er aber neben dieser besonderen Art von Trichilemmomen durchaus auch "echte" Trichilemmome als

Tumoren mit Differenzierung der äußeren Wurzelscheide [4]. Um diesen Typ handelt es sich auch in vorliegender Arbeit.

Trichoepitheliome, melanozytäre Nävi und epidermale Nävi wurden in vorliegender Arbeit in Naevi sebacei ähnlich häufig wie in anderen Publikationen beschrieben [16, 21, 52, 53, 63, 66, 67, 68, 73, 73, 80, 94, 107]. Das Auftreten melanozytärer und epidermaler Nävi als begleitende Veränderungen bei einem Naevus sebaceus wurde in der Literatur als zufällig angesehen [80]. Das in vorliegender Arbeit beobachtete gemeinsame Auftreten des Naevus sebaceus mit einem Histiozytom wurde bisher nicht beschrieben und ist ebenfalls als zufällig anzusehen.

Die insgesamt große Vielfalt der auf Naevus sebaceus entstehenden Tumoren unterstreicht die früher geäußerte Vermutung, dass Follikel- und Adnextumoren aus pluripotenten Haarkeimen bzw. epithelialen Stammzellen entstehen und durch verändertes Stroma, mechanische Irritation oder gänzlich andere proliferationsfördernde Reize induziert werden [43, 80].

Tumoren und andere begleitende Veränderungen in Naevi sebacei traten in vorliegender Arbeit signifikant häufiger am behaarten Kopf auf. Die Häufung im Bereich des Kapillitiums wurde auch in anderen Publikationen beschrieben [80, 94]. Michalowski vermutete, dass mechanische Traumen und UV-Strahlung mögliche Ursachen hierfür sein könnten [68]. Die erhöhte UV-Exposition spielt wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle, da die Tumorentstehung bei jüngeren Patienten damit kaum zu erklären ist und ein Zusammenhang von UV-Strahlung mit der Genese der meisten Tumoren, die auf einem Naevus sebaceus entstehen können, nicht bekannt und unwahrscheinlich ist. Die mechanische Irritation durch Kämmen und Bürsten könnte die Tumorentstehung dagegen durchaus begünstigen, wie auch an anderer Stelle bereits vermutet wurde [80]. Mechanische Irritation des Nävus beim Kämmen wird von Patienten häufig angegeben. Denkbar ist, dass bei mechanischer Irritation die unterschiedlichen Strukturen des Naevus sebaceus mit Proliferation in verschiedene Richtungen reagieren, was letztlich auch als Erklärung für die Entstehung derart zahlreicher Tumoren unterschiedlicher Differenzierung dienen könnte [80].

Der Altersmittelwert der Patienten mit Tumor und anderen begleitenden Veränderungen war in der vorliegenden Untersuchung signifikant, nämlich um 10 Jahre höher, als bei den Patienten ohne derartige Veränderungen. Ausnahmen waren Zysten und Milien sowie Syringocystadenomata papillifera und Verrucae vulgares, die bereits im jüngeren Lebensalter (im Mittel mit ca. 20 Jahren) auftraten. Trichoblastome traten in einem mittleren Alter von fast 40 Jahren auf, während sich Trichilemmome auf Naevi sebacei eher im höheren Lebensalter entwickelten; diese Patienten waren im Mittel über 60 Jahre alt. Das mittlere Alter der Patienten mit Basalzellkarzinom lag bei 56 Jahren. Angemerkt sei, dass diesen Daten das Alter bei operativer Entfernung der Läsion zugrunde gelegt wurde und nicht das Alter bei Manifestation des Tumors. Da aber in aller Regel die operative Entfernung maximal sechs Monate nach dem Auftreten des Tumors oder einer anderen begleitenden Veränderung erfolgte, ergibt sich bei Berücksichtigung des Manifestationsalters kein wesentlicher Unterschied. Wie in vielen Publikationen zeigte sich also auch in vorliegender Arbeit das höhere Alter der Patienten mit Tumor im Vergleich zu denen ohne [68, 94].

Die Geschlechtsverteilung der Patienten mit bzw. ohne Tumor und andere begleitende Veränderungen zeigte in vorliegender Arbeit keinen signifikanten Unterschied. Dies wurde auch in anderen Publikationen so beschrieben [63, 66, 107]. Die Untersuchung von Domingo und Helwig erfolgte an amerikanischen Soldaten, was das ausnahmsweise deutliche Überwiegen der Männer unter den Tumorpatienten erklärt [27]. Offensichtlich stellt das Geschlecht also kein wichtiges Kriterium für die Entstehung von Tumoren auf Naevi sebacei dar, was in Anbetracht deren hormoneller Stimulierbarkeit keine Selbstverständlichkeit ist.

4.4. Therapeutische Konsequenzen

Bis ca. 1995 beschrieben die meisten Autoren das Basalzellkarzinom als den häufigsten bzw. zweithäufigsten Tumor auf Naevus sebaceus. Darüber hinaus wurden Fallberichte von Basalzellkarzinomen sowie aggressiven und teilweise auch metastasierenden Tumoren auf dem Nävus publiziert [1, 9, 10, 22, 25, 27, 28, 45, 46, 49, 63, 64, 66, 69, 70, 71, 84, 89, 94, 102, 103, 107]. In Tabelle 9 sind derartige Kasuistiken aus dem Zeit-

Tabelle 9. Fallberichte über maligne Tumoren auf Naevus sebaceus von 1963 bis 2006. Publikationen über Basalzellkarzinome vor 1993 wurden wegen der möglichen Verwechslung mit Trichoblastomen nicht berücksichtigt.

Publikation	Tumor	Alter der Patienten
Schirren und Pfirstinger 1963 [89]	Plattenepithelkarzinom	55
Mehregan und Pinkus 1965 [66]	4 Fälle mit Talgdrüsenkarzinom	n. a.*
Wilson Jones und Heyl 1970 [107]	Talgdrüsenkarzinom	n. a.*
Domingo und Helwig 1979 [27]	2 Fälle mit apokrinem Karzinom	63, 69
	2 Fälle mit metast. apokrinem Karzinom	65, 77
	3 Fälle mit Adnexkarzinom	50, 63, 75
	Plattenepithelkarzinom	45
	Metastasierendes Plattenepithelkarzinom	42
	Anaplastisches Karzinom	68
Smolin und Hundeiker 1985 [94]	Plattenepithelkarzinom	63
Tarkhan und Domingo 1985 [102]	Metastasierendes ekrines Porokarzinom	45
Linse et al. 1987 [63]	Borst-Jadassohn-Karzinom	n. a.*
Hughes et al. 1995 [46]	Basalzellkarzinom	5
Jacyk et al. 1998 [49]	Tubuläres apokrines Karzinom	53
Dunkin et al. 2001 [28]	2 Fälle mit Basalzellkarzinom	11, 11
Misago et al. 2001 [70]	Talgdrüsenkarzinom	73
Turner et al. 2001 [103]	Basalzellkarzinom	7
Rinaggio et al. 2002 [84]	Talgdrüsenkarzinom	27
Misago und Narisawa 2002 [71]	Trichillemales Karzinom	68
Abe et al. 2003 [1]	Malignes Melanom	47
Dalle et al. 2003 [22]	Apokrines Karzinom	66
De Giorgi et al. 2003 [25]	Talgdrüsenkarzinom	71
Hidvegi et al. 2003 [45]	Plattenepithelkarzinom	15
Miller et al. 2004 [69]	Talgdrüsenkarzinom und Basalzellkarzinom	45
Ball et al. 2005 [9]	Plattenepithelkarzinom und Basalzellkarzinom	35
Matsuda et al. 2005 [64]	Talgdrüsenkarzinom	53
Baykal et al. 2006 [10]	6 Fälle mit Basalzellkarzinom	43**

* Alter nicht angegeben

** mittleres Alter der 6 Patienten

raum von 1963 bis 2006 aufgelistet. Fallberichte von Basalzellkarzinomen auf Naevi sebacei vor dem Erscheinen von Ackerman's Monographien 1993 wurden nicht berücksichtigt, da früher möglicherweise häufiger Trichoblastome als Basalzellkarzinome fehldiagnostiziert wurden.

Von 1995 bis Anfang 2006 wurden 12 Basalzellkarzinome auf Naevi sebacei in Fallberichten beschrieben [9, 10, 28, 46, 69, 103], wobei aufgrund des geringen Alters der Patienten (zwischen 5 und 11 Jahren) besonders die Fälle von Hughes et al., Turner et al. und Dunkin et al. interessant erscheinen [28, 46, 103]. Die Patienten dieser Publikationen stellen die einzigen nach 1995 veröffentlichten Fälle mit Basalzellkarzinomen auf Naevi sebacei im Kindes- und Jugendalter dar. Bei Miller et al. und Ball et al. waren die Patienten mit Basalzellkarzinom 35 und 45 Jahre alt [9, 69]; Baykal et al. gaben das mittlere Alter ihrer 6 Patienten mit 43 Jahren an [10].

6 Fälle von Plattenepithelkarzinomen wurden von 1962 bis Anfang 2006 publiziert [9, 27, 45, 89, 94]. Der mit 15 Jahren jüngste Patient fand sich bei Hidvegi et al. [45]; die übrigen waren mit 35, 42, 45, 55 und 63 Jahren deutlich älter und zeigen, dass ein Plattenepithelkarzinom auf Naevus sebaceus meist erst im mittleren Erwachsenenalter auftritt. Besondere Erwähnung verdient das auf der Stirn lokalisierte metastasierende Plattenepithelkarzinom eines 42jährigen Patienten, der Lymphknotenmetastasen sowie ein Lokalrezidiv entwickelte und innerhalb eines Jahres an den Folgen seines Tumors verstarb [27].

Im Zeitraum von 1962 bis Anfang 2006 wurden 10 Fälle von Talgdrüsenkarzinomen (Alter der Patienten 27 bis 73 Jahre) [25, 66, 69, 70, 84, 107], fünf Fälle von apokrinen Karzinomen (Alter der Patienten 63 bis 77 Jahre) [27, 49] und drei Fälle von Adnextumoren (Alter der Patienten 50 bis 75 Jahre) auf Naevi sebacei beschrieben [27]. Dazu kamen ein anaplastisches Karzinom bei einem 68jährigen [27], ein metastasierendes ekkrines Porokarzinom bei einem 45jährigen [102], ein trichilemmales Karzinom bei einem 68jährigen [71] und ein Borst-Jadassohn-Karzinom (Alter des Patienten unbekannt) [63]. Abe et al. berichteten 2003 erstmals über ein malignes Melanom auf einem Naevus sebaceus bei einem 47jährigen Patienten [1]. All diese

Tumoren traten erst im Erwachsenenalter auf. Domingo und Helwig beschrieben den Follow-up ihrer Patienten; ein 65jähriger mit apokrinem Karzinom, Lymphknoten- und Knochenmetastasen, ein 68jähriger mit anaplastischem Karzinom, das lokal rezidierte, wie auch der bereits erwähnte 42jährige Patient mit metastasierendem Plattenepithelkarzinom verstarben an den Folgen ihrer Tumoren. Die übrigen Patienten überlebten den nachbeobachteten Zeitraum [27].

Augrund der Datenlage der retrospektiven Studien wie auch der genannten Fallberichte wurde der Talgdrüsennävus in der Zeit vor 1993 mehr und mehr als fakultative Präkanzerose angesehen [27, 68]. Linse et al. formulierten etwa: "Daraus ergibt sich die Forderung nach prophylaktischer Exzision des bestehenden N. s. im Sinne eines prophylaktisch-therapeutischen Eingriffes [63]." Sowohl die Basalzellkarzinome bei Smolin und Hundeiker als auch bei Michalowski traten postpubertär auf; das mittlere Alter der Tumorpatienten betrug 30 bzw. 40 Jahre. Die Autoren leiteten daraus ab, dass dieser "Entartung" mit prophylaktischer Exzision vor der Pubertät zu begegnen sei [68, 94]. Auch wurde das Argument angeführt, dass die Tumorzinzidenz bei Verzicht auf prophylaktische Exzision des Nävus möglicherweise deutlich ansteigen würde [19, 30].

In Arbeiten der letzten Jahre wurde gezeigt, dass Trichoblastome früher häufig als Basalzellkarzinome fehldiagnostiziert wurden und dadurch die Häufigkeit der Basalzellkarzinome deutlich überschätzt wurde [4, 16, 98]. Seit der Beschreibung des Trichoblastoms als eigenständiger Tumor ging die Häufigkeit diagnostizierter Basalzellkarzinome in Naevi sebacei in retrospektiven Untersuchungen von 6,4% bis 22,0% auf 0,6% bis 3,3% zurück (Tabelle 8). Zudem wurde erkannt und in vorliegender Arbeit erneut gezeigt, dass im Talgdrüsennävus auftretende Basalzellkarzinome ein eher nicht aggressives Wachstumsverhalten zeigen und meist erst im mittleren Erwachsenenalter auftreten [10, 53, 80]. Eine Untersuchung des durchschnittlichen Alters bei Erstmanifestation von nicht mit dem Naevus sebaceus assoziierten Basalzellkarzinomen ergab in Deutschland Werte von 68,1 und 69,5 Jahren [56, 95]; mit dem Nävus assoziierte Basalzellkarzinome traten damit früher auf als solche ohne derartige Assoziation. Baykal et al. gaben ein mittleres Alter ihrer Patienten mit Basalzellkarzinom auf Naevus sebaceus von 43,2 Jahren an [10]; Muñoz-Pérez et al.

beschrieben ein mittleres Alter von 49,7 Jahren [73], Cribier et al. von 39,3 Jahren [21], bei Kaddu et al. waren die Patienten mit Basalzellkarzinom 32 und 40 Jahre alt [53]. In vorliegender Arbeit lag der Altersmittelwert der Patienten mit derartigen Veränderungen bei 56 Jahren. Aus den vorgestellten Publikationen in Tabelle 8 und 9 lässt sich erkennen, dass echte Karzinome und weitere maligne oder gar metastasierende Karzinome auf Naevus sebaceus eine absolute Ausnahme sind. Seit 1960 sind insgesamt lediglich 30 solcher Fälle dokumentiert, darunter nur drei Fälle mit metastasierenden Tumoren [27]. Hinzu kommt, dass klinische Zeichen der Tumorentstehung bei fast allen der hier genannten Fälle zur Exzision führten. "Unbemerkt" Wachstum von Basalzellkarzinomen oder Plattenepithelkarzinomen auf Naevi sebacei ist extrem unwahrscheinlich, da sich diese Läsionen in der Haut entwickeln und relativ rasch sichtbar werden. Bei den drei Patienten von Domingo und Helwig mit Exitus aufgrund eines Tumorrezidivs oder Metastasen fallen die lange Anamnese der Veränderungen mit bis zu einem Jahr und die Größe der Läsionen mit bis zu 8 cm im Durchmesser auf. Anscheinend wurde das therapeutische Vorgehen trotz auffälliger klinischer Befunde sehr lange aufgeschoben [27]. Nachsorgedaten über den Verlauf bei Patienten mit Sekundärtumoren auf Naevus sebaceus fehlen in den meisten Kasuistiken. Bei Basalzellkarzinomen ist eine vollständige Exzision in aller Regel unschwer möglich; bei histologisch unvollständiger Entfernung kann eine Nachexzision angeschlossen werden. So berichteten Kaddu et al. von einem unauffälligen weiteren Verlauf bei ihren Patienten [53].

In Studien der letzten Jahre wurde die ganz überwiegende Gutartigkeit der Tumoren auf Naevus sebaceus, deren präferenzielles Auftreten im postpubertären Lebensalter sowie die fast immer erreichbare kurative Behandlung maligner Hauttumoren auf Naevi sebacei gezeigt [21, 52, 53, 73]. Die Diskussion über den Sinn einer prophylaktischen Exzision im Kindes- und Jugendalter wurde erneut geführt, wobei die operative Entfernung des Nävus (auch im Hinblick auf die allgemeinen Operationsrisiken) nun erst bei konkretem Tumorverdacht angeraten wurde [11, 21, 39, 52, 73, 87]. "Wir empfehlen, Patienten mit Naevus sebaceus, insbesondere Erwachsene, engmaschig auf klinische Anzeichen wie papulonoduläre Veränderungen, Hyperpigmentierungen, Erosionen oder Ulzerationen ihrer Naevi zu überwachen [10]." Unter Berücksichtigung

der Compliance sollte über klinische Zeichen malignen Wachstums informiert werden und der Patient selbst oder Angehörige mit darauf achten, ob entsprechende Veränderungen auftreten. Aufgrund mancher Fallberichte wurde allerdings auch in jüngerer Vergangenheit noch die prophylaktische Exzision vor der Pubertät gefordert. So bemerkten Dunkin et al. im Rahmen ihrer Kasuistiken von Basalzellkarzinomen auf Naevi sebacei bei zwei 11jährigen Patienten noch im Jahre 2001: "We suggest complete excision of the lesion with histological examination and primary reconstruction before puberty [28]."

Für eine frühe Exzision des Naevus sebaceus spricht die erleichterte Operabilität im Kindes- und Jugendalter. Da die Läsion proportional zum allgemeinen Körperwachstum mitwächst, kann die operative Entfernung umso schwieriger werden, je später sie erfolgt. Die bessere Dehnbarkeit der Haut im Kleinkindesalter erleichtert das operative Vorgehen v. a. bei sehr großen oder systematisierten Nävi deutlich [24, 86]. Auch die Erwägung kosmetischer Gesichtspunkte kann eine frühe Exzision rechtfertigen, da die Lokalisation im Gesicht und das vermehrte Sichtbarwerden des Nävus in der Pubertät häufig als störend empfunden wird.

Die Ergebnisse aus Publikationen der letzten Jahre wie auch aus vorliegender Arbeit können folgendermaßen zusammengefasst werden: Tumoren auf Naevus sebaceus sind ganz überwiegend gutartig. Sie treten meist erst im mittleren Erwachsenenalter auf. Häufigster (semi)maligner Tumor ist das Basalzellkarzinom, das meist kein aggressives Wachstumsverhalten zeigt. Basalzellkarzinome im Kindesalter, echte Karzinome oder gar metastasierende Tumoren auf Naevus sebaceus sind eine Rarität [10, 21, 52, 53, 73].

Hier lässt sich folgende Therapieempfehlung ableiten:

- Die Exzision des Naevus sebaceus ist erst bei konkretem Tumorverdacht nötig.
- Die Läsion sollte regelmäßig vom Patienten selbst oder durch nahe stehende Personen kontrolliert werden, um im Falle der Tumorentstehung zeitnah exzidieren zu können. Der Patient sollte über klinische Zeichen malignen Wachstums informiert werden, und er selbst oder Angehörige sollten mit darauf achten, ob entsprechende Veränderungen auftreten.

Unabhängig davon kann eine relative kosmetisch-ästhetische Indikation zur Entfernung bestehen, wenn die Lokalisation im Gesicht und das vermehrte Sichtbarwerden des Nävus in der Pubertät als störend empfunden werden. Bei sehr großen oder systematisierten Nävi kann die erleichterte Operabilität im Kleinkindesalter ausgenutzt werden.

- Operatives Vorgehen der Wahl ist die Exzision, da bei oberflächlichen Abtragungstechniken wie der Laser-Behandlung die Rezidivrate hoch und eine histopathologische Untersuchung des Gewebes nicht möglich ist [24, 32]. Tumoren und andere begleitende Veränderungen können so übersehen werden.

Auch wenn es also im Einzelfall Gründe für die Exzision des Naevus sebaceus im Kindes- und Jugendalter geben kann, lässt sich die neue Therapieempfehlung mit einem Zitat von Happle und Bittar abschließend auf den Punkt bringen: "Es besteht keine Notwendigkeit, den Naevus sebaceus im Sinne einer Krebsprophylaxe zu entfernen [39]."

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abe S, Yamamoto Y, Uno S, Andou M, Akasaka T, Mihm MC. Malignant melanoma arising in a sebaceous nevus of the scalp. *Br J Plast Surg* 2003; 56: 171-173
2. Abenzoa P, Ackerman AB. *Neoplasms with Eccrine Differentiation*. Lea & Febinger: Philadelphia-London, 1990
3. Ackerman AB, Mendoca AM, Guo Y. *Differential Diagnosis in Dermatopathology I*. Lea & Febinger: Philadelphia-London, 1992, pp 118-121, 130-133
4. Ackerman AB, Viragh PA de, Chongchitnant N. *Neoplasms with Follicular Differentiation*. Lea & Febinger: Philadelphia-London, 1993
5. Ackerman AB, Ragaz A. *The Lives of Lesions: Chronology of Dermatopathology*. Mason: New York, 1984, pp 171-181
6. Alessi E, Sala F. Nevus sebaceus. A clinicopathologic study of its evolution. *Am J Dermatopathol* 1986; 8: 27-31
7. Alessi E, Wong SN, Advani HH, Ackerman AB. Nevus sebaceus is associated with unusual neoplasms. *Am J Dermatopathol* 1988; 10: 116-127
8. Alper J, Holmes LB, Mihm MC. Birthmarks with serious medical significance: Nevocellular nevi, sebaceous nevi, and multiple café au lait spots. *J Pediatr* 1979; 95: 696-700
9. Ball EA, Hussain M, Moss AL. Squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma arising in a naevus sebaceous of Jadassohn: Case report and literature review. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 259-260

10. Baykal C, Buyukbabani N, Yazganoglu KD, Saglik E. Mit Naevus sebaceus assoziierte Tumoren. *JDDG* 2006; 4: 28-31
11. Beer G, Widder W, Cierpka KA, Kompatscher P, Meyer VE. Die Entwicklung maligner Tumoren auf dem Boden eines Nävus sebaceus – Therapeutische Konsequenzen. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 236-239
12. Bianchine JW. The nevus sebaceous of Jadassohn. A neurocutaneous syndrome and a potentially premalignant lesion. *Amer J Dis Chil* 1970; 120: 223-228
13. Bonvalet D, Barrandon Y, Foix C, Civatte J. Tumeurs annexielles bénignes de survenue tardive sur naevus verruco-sébacé (Jadassohn). *Ann Dermatol Venereol* 1982; 110: 337-342
14. Bortz J, Lienert GA. Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung. Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben. Springer: Berlin, 2003
15. Burns DA, Kinghorn BP, Breathnach SM (Eds.). *Rook's Textbook of Dermatology*. Blackwell Publicers: Oxford, 2004
16. Chun K, Vázquez M, Sánchez JL. Nevus sebaceus: Clinical outcome and considerations for prophylactic excision. *Int J Dermatol* 1995; 34: 538-541
17. Connor AE, Bryan H. Nevus sebaceous of Jadassohn. *Amer J Dis Chil* 1967; 114: 626-630
18. Constant E, Davis DG. The premalignant nature of the sebaceous nevus of Jadassohn. *Plast Reconstr Surg* 1972; 50: 257-259
19. Cox NH. Basal cell carcinoma in young adults. *Br J Derm* 1992; 127: 26-29

20. Cramer R, Cramer HJ. Über die pseudobasaliomatöse Epithelhyperplasie der Haut. *Arch Klin Exp Derm* 1963; 216: 231-245
21. Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 263-268
22. Dalle S, Skowron F, Balme B, Perrot H. Apocrine carcinoma developed in nevus sebaceus of Jadassohn. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 487-489
23. Davies D, Rogers M. Review of neurological manifestation in 196 patients with sebaceous naevi. *Australasian J Dermatol* 2002; 43: 20-23
24. Davison SP, Khachemoune A, Yu D, Kauffman LC. Nevus sebaceus of Jadassohn revisited with reconstruction options. *Int J Dermatol* 2005; 44: 145-150
25. De Giorgi V, Massi D, Trez E, Alfaioli B, Carli P. Multiple pigmented trichoblastomas and syringocystadenoma papilliferum in naevus sebaceus mimicking a malignant melanoma: A clinical dermoscopic-pathological case study. *Br J Derm* 2003; 149: 1067-1070
26. DiLeonardo M. Trichoblastomas: Small nodular vs. large nodular vs. cribriform. *Dermatopathol Pract Conc* 1995; 1: 279-280
27. Domingo J, Helwig EB. Malignant neoplasms associated with nevus sebaceus of Jadassohn. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 545-556
28. Dunkin CSJ, Abouzeid M, Sarangapani K. Malignant transformation in congenital sebaceous naevi in childhood. *J R Coll Surg Edinb* 2001; 46: 303-306
29. Feneis H. *Anatomisches Bildwörterbuch*. Thieme: Stuttgart-New York, 1998

30. Fitzgerald DA. Cancer precursors. *Sem Cutan Med Surg* 1998; 17: 108-113
31. Gavazzeni GA. Talgdrüsen-Hyperplasie und Epitheliom. *Arch Derm Syph* 1908; 92: 323-336
32. Ginsbach G. Naevus sebaceus: Behandlung mit dem Argonlaser. *Hautarzt* 1980; 31: 338-339
33. Giorgi V de, Massi D, Brunasso G, Mannone F, Soyer HP, Carli P. Sebaceous carcinoma arising from nevus sebaceus: A case report. *Dermatol Surg* 2003; 29: 105-107
34. Goldstein GD, Whitaker DC, Argenyi ZB, Bardach J. Basal cell carcinoma arising in sebaceous nevus during childhood. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 429-430
35. Hamilton KS, Johnson S, Smoller BR. The role of androgen receptors in the clinical course of nevus sebaceus of Jadassohn. *Mod Pathol* 2001; 14: 539-542
36. Happle R. Gustav Schimmelpenning and the syndrome bearing his name. *Dermatology* 2004; 209: 84-87
37. Happle R. Muster auf der Haut. *Hautarzt* 2004; 55: 960-968
38. Happle R. What is a nevus? *Dermatology* 1995; 191: 1-5
39. Happle R, Bittar M. Nichtmelanozytäre Nävi und nävoide Dermatosen. In: Traupe H, Hamm H. *Pädiatrische Dermatologie*. Springer: Berlin, 2006, pp 105-119
40. Hashimoto K, Mehregan AH, Kumakiri M. *Tumors of Skin Appendages*. Butterworths: Boston, 1987

41. Headington JT. Differentiating neoplasms of hair germ. *J Clin Path* 1970; 23: 464-471
42. Headington JT. Tumors of Hair Follicle Differentiation. In: Farmer ER, Hood AF (Eds.): *Pathology of the Skin*. Appleton & Lange: Norwalk, 1990, pp 596-614
43. Headington JT. Tumors of the hair follicle: A review. *Am J Pathol* 1976; 85: 479-514
44. Headington JT, French AJ. Primary neoplasms of the hair follicle. *Arch Dermatol* 1962; 86: 430-441
45. Hidvegi NC, Kangesu L, Wolfe KQ. Squamous cell carcinoma complicating naevus sebaceous of Jadassohn in a child. *Br J Plast Surg* 2003; 56: 50-52
46. Hughes JR, O'Donnell PJ, Pembroke AC. Basal cell carcinoma arising in a naevus sebaceous in a 5-year-old girl. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 177
47. Izumi AK. Organoid nevus – a potential premalignant lesion. *Hawaii Med J* 1982; 41: 426
48. Jackson R. The lines of Blaschko: A review and reconsideration. Observations of the cause of certain unusual linear conditions of the skin. *Br J Derm* 1976; 95: 349
49. Jacyk WK, Requena L, Sanchez Yus E, Judd MJ. Tubular apocrine carcinoma arising in a nevus sebaceous of Jadassohn. *Am J Dermatopathol* 1998; 20: 389-392
50. Jadassohn J. Bemerkungen zur Histologie der systematisirten Naevi und über "Talgdrüsen-Naevi". *Arch Derm Syph* 1895; 33: 355-372

51. Jadassohn J. Zur Lokalisation der systematisirten Naevi. Arch Derm Syph 1895; 33: 373-394
52. Jaqueti G, Requena L, Sánchez Yus E. Trichoblastoma is the most common neoplasm developed in nevus sebaceus of Jadassohn. A clinicopathologic study of a series of 155 cases. Am J Dermatopathol 2000; 22: 108-118
53. Kaddu S, Schaeppi H, Kerl H, Soyer HP. Basaloid neoplasms in nevus sebaceus. J Cutan Pathol 2000; 27: 327-337
54. Kaddu S, Schäppi H, Kerl H, Soyer HP. Trichoblastoma and sebaceoma in nevus sebaceus. Am J Dermatopathol 1999; 21: 552-556
55. Kahn G. Diseases of the skin of the newborn. Mod Probl Paediat 1975; 17: 95-100
56. Katalinic A, Kunze U, Schäfer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: Incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization. Br J Derm 2003; 149: 1200-1206
57. Kee PH Mc, Calonje E, Grauter SR. Pathology of the Skin. Volume 1. Elsevier Mosby: Philadelphia, 2005
58. Kee PH Mc, Calonje E, Grauter SR. Pathology of the Skin. Volume 2. Elsevier Mosby: Philadelphia, 2005
59. Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH. Histopathologie der Haut. Springer: Berlin, 2003
60. Kint A. Die Histogenese des Basalioms. Hautarzt 1974; 25: 521-527

61. Koch F. Über Vorkommen von apokrinen Drüsen in Talgdrüsennaevi. Arch Derm Syph 1936; 174: 126-131
62. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the Skin. J.B. Lippincott: Philadelphia, 1990
63. Linse R, Hadlich J, Ehlers E, Schubert H. Sekundärproliferationen auf Naevus sebaceus. Dermatol Monatsschr 1987; 173: 153-155
64. Matsuda K, Doi T, Kosaka H, Tasaki N, Yoshioka H, Kakibuchi M. Sebaceous carcinoma arising in nevus sebaceus. J Dermatol 2005; 32: 641-644
65. Mehregan AH, Hashimoto K. Pinkus' Guide to Dermatohistopathology. Appleton & Lange: Norwalk, 1991
66. Mehregan AH, Pinkus H. Life history of organoid nevi. Special reference to nevus sebaceous of Jadassohn. Arch Dermat 1965; 91: 574-588
67. Mensing H, Jänner M. Naevus sebaceus Jadassohn und Syringocystadenoma papilliferum. Hautarzt 1981; 32: 130-35
68. Michalowski R. Naevus sébacé de Jadassohn – un état précancéreux. Dermatologica 1962; 124: 326-340
69. Miller CJ, Ioffreda MD, Billingsley EM. Sebaceous carcinoma, basal cell carcinoma, trichoadenoma, trichoblastoma, and syringocystadenoma papilliferum arising within a nevus sebaceus. Dermatol Surg 2004; 30: 1546-1549
70. Misago N, Kodera H, Narisawa Y. Sebaceous carcinoma, trichoblastoma, and sebaceoma with features of trichoblastoma in nevus sebaceus. Am J Dermatopathol 2001; 23: 456-462

71. Misago N, Narisawa Y. Tricholemmal carcinoma in continuity with trichoblastoma within nevus sebaceus. *Am J Dermatopathol* 2002; 24: 149-155
72. Morioka S. The natural history of nevus sebaceus. *J Cutan Pathol* 1985; 12: 200-213
73. Muñoz-Pérez MA, García-Hernandez MJ, Ríos JJ, Camacho F. Sebaceous naevi: A clinicopathologic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 319-324
74. Orchard DC, Weston WL, Morelli JG. Tumors arising in nevus sebaceus. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 793
75. Person JR, Bentkover S, Longcope C. Androgen receptors are increased in nevus sebaceus. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 120-122
76. Piansay-Soriano EF, Pineda VB, Jimenez RI, Mungcal VC. Basal cell carcinoma and infundibuloma arising in separate sebaceous nevi during childhood. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 1283-1286
77. Pinkus H. Organoid nevus. *Mod Probl Paediat* 1978; 20: 50-57
78. Pinkus H. Premalignant fibroepithelial tumors of skin. *Arch Derm Syph* 1953; 67: 598-615
79. Pinkus H. Zur Entwicklung des Haarfollikels beim Menschen, insbesondere des Infundibulums und des bindegewebigen Anteils. *Hautarzt* 1959; 10: 164-170
80. Podzich M. Sekundärproliferationen auf Naevus sebaceus und anderen organoiden Naevi – Untersuchungen zu Art, Häufigkeit und Lokalisation sowie zur Ausprägung histologischer Merkmale von organoiden Naevi mit und ohne Sekundärproliferationen. Inaugural Dissertation, Greifswald, 1997

81. Requena L, Kiryu H, Ackerman AB. Neoplasms with Apocrine Differentiation. Lippincott-Raven: Philadelphia, 1998
82. Requena L, Requena I, Romero E, Sánchez M, Sánchez Yus E. Trichogenic trichoblastoma. *Am J Dermatopathol* 1990; 12: 175-181
83. Requena L, Sánchez Yus E, Simón P, del Rio E. Induction of cutaneous hyperplasias by altered stroma. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 248-268
84. Rinaggo J, Mc Guff HS, Otto R, Hickson C. Postauricular sebaceous carcinoma arising in association with nevus sebaceus. *Head Neck* 2002; 24: 212-216
85. Robinson S. Naevus sebaceus (Jadassohn). *Arch Derm Syph* 1932; 26: 636-670
86. Romo T, Goldberg J. Versatile use of skin expanders in facial plastic surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 333-337
87. Santibanez-Gallerani A, Marshall D, Duarte A-M, Melnick SJ, Thaller S. Should nevus sebaceus of Jadassohn in children be excised? A study of 757 cases and literature review. *J Craniofac Surg* 2003; 14: 658-660
88. Schimmelpenning GW. Klinischer Beitrag zur Symptomatologie der Phakomatosen. *ROFO* 1957; 87: 716-720
89. Schirren CG, Pfirstinger H. Zur Entwicklung von Plattenepithelcarcinomen auf dem Boden des Naevus sebaceus (Jadassohn). *Hautarzt* 1963; 14: 397-401
90. Schirren CG, Rütten A, Sander C, McClain CD, Diaz C, Kind P. Das Trichoblastom. Ein Tumor mit follikulärer Differenzierung. *Hautarzt* 1995; 46: 81-86

91. Schulz T, Hartschuh W. Merkel cells in nevus sebaceus. An immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol* 1995; 17: 570-579
92. Schwarz M, Alex O. *Eponyme in der Dermatologie*. Viavital: Köln, 2000
93. Serpas de López RME, Hernández-Pérez E. Jadassohn's sebaceous nevus. *J Derm Surg Oncol* 1985; 11: 68-72
94. Smolin T, Hundeiker M. Plattenepithel- und Basalzellkarzinome im Naevus sebaceus (Jadassohn). *Z Hautkr* 1986; 61: 267-282
95. Stang A, Stegmaier C, Jöckel KH. Nonmelanoma skin cancer in the Federal State of Saarland, Germany, 1995-1999. *Br J Cancer* 2003; 89: 1205-1208
96. Stavrianeas NG, Katoulis AC, Stratigeas NP, Karagianni IN, Paterou-Stavrianea M, Varelzidis AG. Development of multiple tumors in a sebaceous nevus of Jadassohn. *Dermatology* 1997; 195: 155-158
97. Stavrianeas NG, Rigopoulos D, Katoulis AC, Karagianni IN, Stratigeas NP, Koumantaki-Mathioudaki E, Paterou-Stavrianea M, Katsambas A. Neoplastic potential of sebaceous naevus. *Skin Cancer* 1996; 11: 31-38
98. Steffen C, Ackerman AB. *Neoplasms with Sebaceous Differentiation*. Lea & Febinger: Philadelphia, Baltimore, 1994
99. Steigleder GK, Cortes Cortes A. Verhalten der Talgdrüsen im Talgdrüsennaevus während des Kindesalters. *Arch Klin Exp Derm* 1971; 239: 323-328
100. Tadini G, Restano L, Gonzáles-Pérez R, González-Ensenat A, Vicente-Villa A, Cambiaghi S, Marchettini P, Mastrangelo M, Happle R. Phacomatosis pigmentokeratotica. Report of new cases and further delineation of the syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134: 333-337

101. Takata M, Tojo M, Hatta N, Ohara K, Yamada M, Takehara K. No evidence of deregulated patched-hedgehog signalling pathway in trichoblastomas and other tumors arising within nevus sebaceous. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 1666-1670
102. Tarkhan II, Domingo J. Metastasizing eccrine porocarcinoma developing in a sebaceous nevus of Jadassohn. Report of a case. *Arch Dermatol* 1985; 121: 413-415
103. Turner CD, Shea CR, Rosoff PM. Basal cell carcinoma originating from a nevus sebaceous on the scalp of a 7-year-old boy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001. 23: 247-249
104. Wagner G (Hrsg.). Tumorlokalisationsschlüssel. International classification for oncology (ICDO). Topographischer Teil, Springer: Berlin, 1993
105. Weedon D. *Skin Pathology*. Churchill Livingstone: London, 2002
106. Weng CJ, TsaiYC, Chen TJ. Jadassohn's nevus sebaceous of the head and face. *Ann Plast Surg* 1990; 25: 100-102
107. Wilson Jones E, Heyl T. Naevus sebaceous. A report of 140 cases with special regard to the development of secondary malignant tumours. *Br J Derm* 1970; 82: 99-118

6. ANHANG

Farbabbildungen des klinischen Erscheinungsbildes von Naevi sebacei

- Farbabbildung 1** Flacher Naevus sebaceus bei einem 9jährigen Patienten.
- Farbabbildung 2** Flacher Naevus sebaceus bei einer 12jährigen Patientin.
- Farbabbildung 3** Flacher Naevus sebaceus bei einem 6jährigen Patienten.
- Farbabbildung 4** Flacher Naevus sebaceus bei einer 8jährigen Patientin.
- Farbabbildung 5** Rezidiv eines Naevus sebaceus nach Laser-Therapie bei einer 15jährigen Patientin.
- Farbabbildung 6** Naevus sebaceus bei einem 3 Monate alten Patienten.
- Farbabbildung 7** Naevus sebaceus bei einem 41jährigen Patienten.
- Farbabbildung 8** Entzündlich irritierter Naevus sebaceus bei einem 22jährigen Patienten.
- Farbabbildung 9** Verruca vulgaris auf einem Naevus sebaceus bei einem 15jährigen Patienten.
- Farbabbildung 10** Verruca vulgaris auf einem Naevus sebaceus bei einem 12jährigen Patienten.
- Farbabbildung 11** Trichoblastom auf einem Naevus sebaceus bei einem 33jährigen Patienten.
- Farbabbildung 12** Apokrines Hidrozystom auf einem Naevus sebaceus bei einem 32jährigen Patienten.
- Farbabbildung 13** Syringocystadenoma papilliferum auf einem Naevus sebaceus bei einem 17jährigen Patienten.

Farbabbildungen des histologischen Erscheinungsbildes von Naevi sebacei

- Farbabbildung 14** Histologisches Bild eines Naevus sebaceus bei einem 40jährigen Patienten.
- Farbabbildung 15** Histologisches Bild eines Naevus sebaceus bei einer 70jährigen Patientin.

- Farbabbildung 16** Histologisches Bild einer Verruca vulgaris in einem Naevus sebaceus bei einer 10jährigen Patientin.
- Farbabbildung 17** Histologisches Bild einer Läsion ähnlich einer pigmentierten seborrhoischen Keratose in einem Naevus sebaceus bei einer 20jährigen Patientin.
- Farbabbildung 18** Histologisches Bild einer Haarfollikelzyste in einem Naevus sebaceus bei einem 15jährigen Patienten.
- Farbabbildung 19** Histologisches Bild trichoepithelialer Proliferationen und einem knotigen Trichoblastom in einem Naevus sebaceus bei einem 34jährigen Patienten.
- Farbabbildung 20** Histologisches Bild trichoepithelialer Proliferationen in einem Naevus sebaceus bei einem 17jährigen Patienten.
- Farbabbildung 21** Histologisches Bild eines großknotigen, multifokalen Trichoblastoms in einem Naevus sebaceus bei einem 51jährigen Patienten.
- Farbabbildung 22** Histologisches Bild eines großknotigen, pigmentierten Trichoblastoms in einem Naevus sebaceus bei einem 40jährigen Patienten.
- Farbabbildung 23** Histologisches Bild eines Trichilemmom in einem Naevus sebaceus bei einer 64jährigen Patientin.
- Farbabbildung 24** Histologisches Bild eines zystischen Basalzellkarzinoms in einem Naevus sebaceus bei einer 32jährigen Patientin.
- Farbabbildung 25** Histologisches Bild eines apokrinen Hidrozystoms in einem Naevus sebaceus bei einem 32jährigen Patienten.
- Farbabbildung 26** Histologisches Bild eines Syringocystadenoma papilliferum in einem Naevus sebaceus bei einem 5jährigen Patienten.



Farbabbildung 1. Flacher Naevus sebaceus bei einem 9jährigen Patienten. 2,0 x 1,4 cm großer, gelblicher, weitgehend unbehaarter Fleck in der Vertexregion.



Farbabbildung 2. Flacher Naevus sebaceus bei einer 12jährigen Patientin. 2,6 x 1,8 cm große, gelblich-rötliche, haarlose Plaque mit orangenschalenartiger Oberfläche okzipital.



Farbabbildung 3. Flacher Naevus sebaceus bei einem 6jährigen Patienten. 2,0 x 2,0 cm große, gelb-orangene, papillomatöse, flache Plaque mit aufsitzender Papel hochparietal rechts.



Farbabbildung 4. Flacher Naevus sebaceus bei einer 8jährigen Patientin. 1,1 x 0,3 cm große Aggregation gelblicher Papeln mit papillomatöser Oberfläche in linearer Anordnung am Nasenrücken rechts.



Farbabbildung 5. Rezidiv eines Naevus sebaceus nach Laser-Therapie zwei Jahre zuvor bei einer 15jährigen Patientin. 6,0 x 0,9 cm große, orangegelbe Plaque, bestehend aus zahlreichen kleinen Papeln präaurikulär links.



Farbabbildung 6. Naevus sebaceus bei einem 3 Monate alten Säugling, 5,5 x 2 cm große, gelbliche, papillomatöse Plaque links frontotemporal.



Farbabbildung 7. Naevus sebaceus bei einem 41jährigen Patienten. 3,5 x 1,5 cm große, bräunlich-gelbliche, papillomatöse Plaue temporal rechts.



Farbabbildung 8. Entzündlich irritierter Naevus sebaceus bei einem 22jährigen Patienten. 3,5 x 2,5 cm großer, hautfarbener bis rötlicher Tumor mit papillomatöser Oberfläche parietal rechts. Seit 2 Jahren Blutung bei Irritation.



Farbabbildung 9. Verruca vulgaris auf einem Naevus sebaceus bei einem 15-jährigen Patienten. 1,7 x 0,6 cm große, gelbliche Plaque frontal. Seit 2 Monaten Wachstum der zentralen 4 mm großen, exophytischen, verrukösen Papel.



Farbabbildung 10. Verruca vulgaris auf einem Naevus sebaceus bei einem 12-jährigen Patienten. 2,0 x 1,0 cm großer, verruköser Tumor auf einer flachen Plaque retroaurikulär rechts.



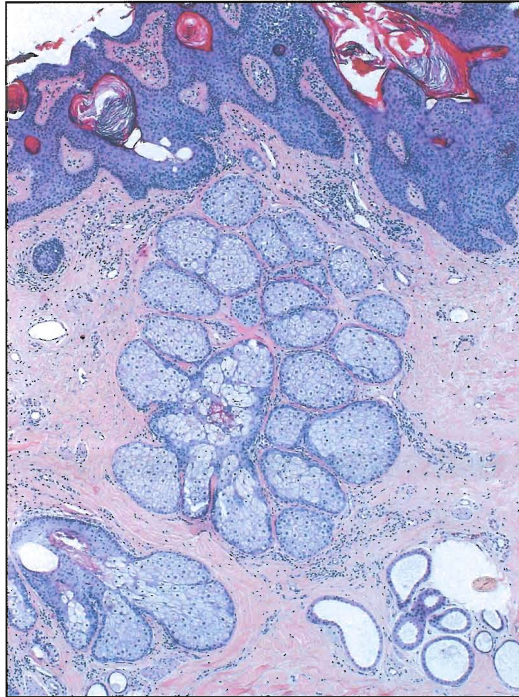
Farbabbildung 11. Trichoblastom auf einem Naevus sebaceus bei einem 33jährigen Patienten. 2,0 x 2,0 cm große, papillomatöse, unbehaarte Plaque parietal rechts. Seit 1 Jahr Wachstum des 8 x 8 mm großen, bläulichen Knotens.



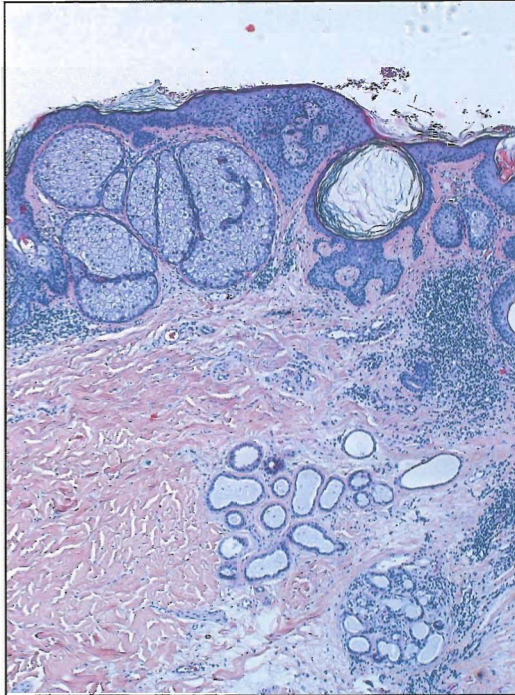
Farbabbildung 12. Apokrines Hidrozystom auf einem Naevus sebaceus bei einem 32jährigen Patienten. 2,6 x 1,0 cm große, rötliche, teils verruköse Plaque hochparietal links. Seit einigen Wochen Wachstum des 5 mm großen, halbkugeligen Tumors.



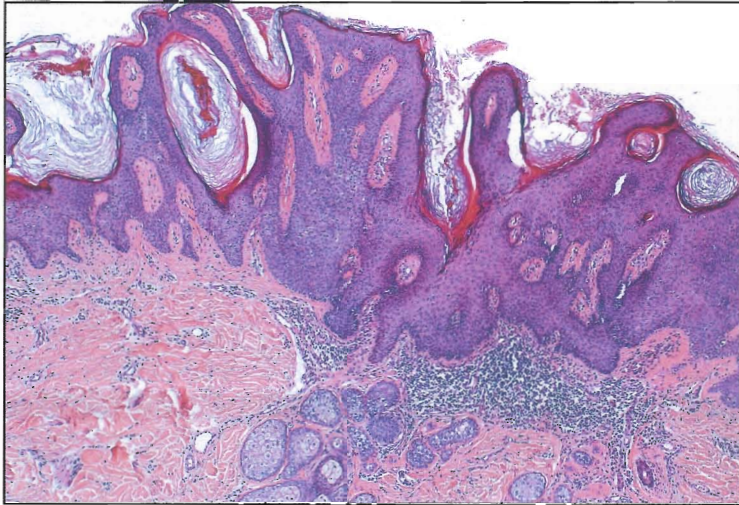
Farbabbildung 13. Syringocystadenoma papilliferum auf einem Naevus sebaceus bei einem 17jährigen Patienten. 2,8 x 1,5 cm große, papillomatöse Plaque okzipital medial, darauf mehrere teils hautfarbene, teils rötlich-bräunliche Papeln.



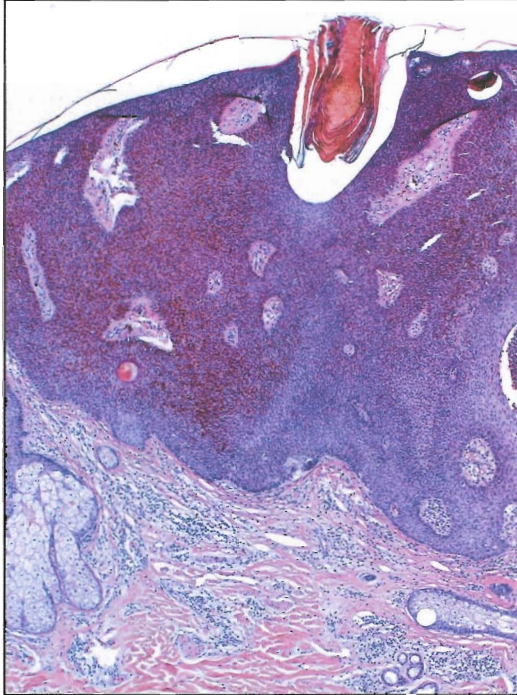
Farbabbildung 14. Histologisches Bild eines Naevus sebaceus bei einem 40jährigen Patienten. Ausgeprägte Talgdrüsenhyperplasie, deutliche Acanthose der Epidermis, Vermehrung apokriner Schweißdrüsen. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 40fach.



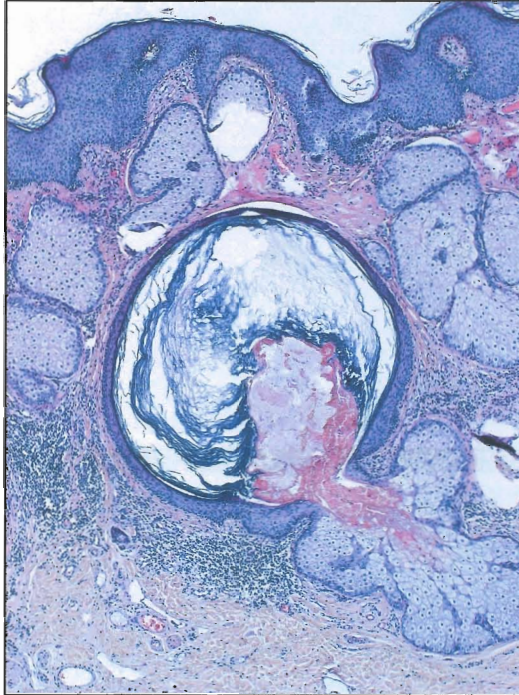
Farbabbildung 15. Histologisches Bild eines Naevus sebaceus bei einer 70jährigen Patientin. Mittelgradige Talgdrüsenhyperplasie, geringgradige Epidermishyperplasie, Vermehrung apokriner und ekkriner Schweißdrüsen. Korial chronische Entzündungsreaktion. HE. Vergrößerung 40fach.



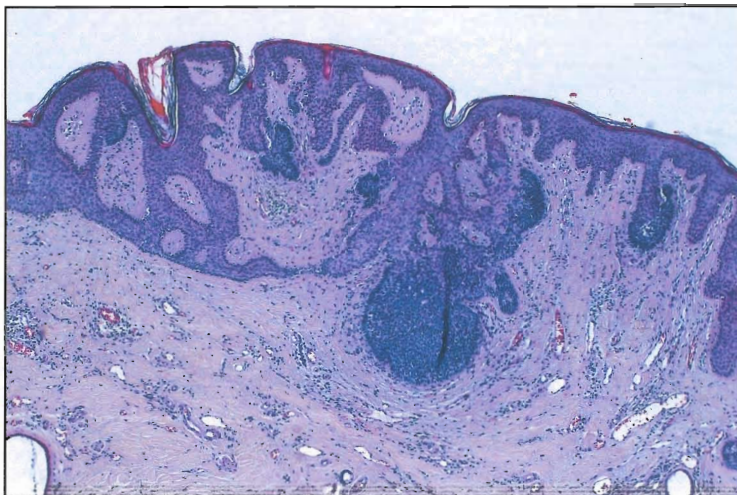
Farbabbildung 16. Histologisches Bild einer Verruca vulgaris in einem Naevus sebaceus bei einer 10jährigen Patientin. Acanthose und Papillomatose der Epidermis, darüber Orthohyperkeratose. Verbreitertes Stratum granulosum. HE. Vergrößerung 40fach.



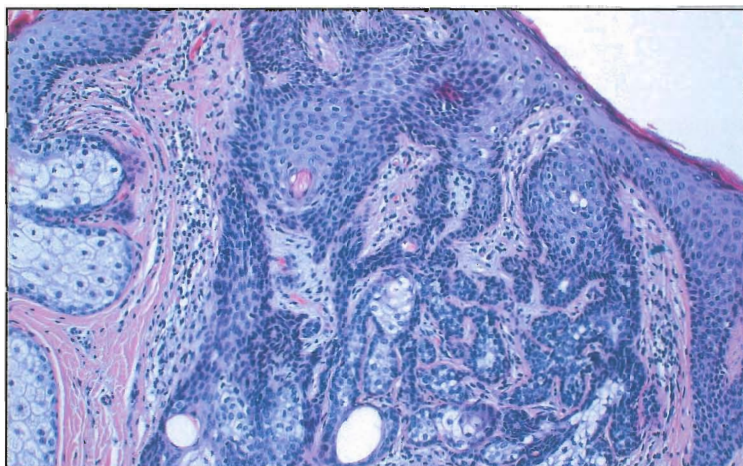
Farabbildung 17. Histologisches Bild einer Läsion ähnlich einer pigmentierten seborrhoischen Keratose in einem Naevus sebaceus bei einer 20jährigen Patientin. Proliferierende Epidermisanteile mit Einschluss von Gewebsinseln und Hornperlen. Deutliche Hyperpigmentierung der Epidermis. HE. Vergrößerung 40fach.



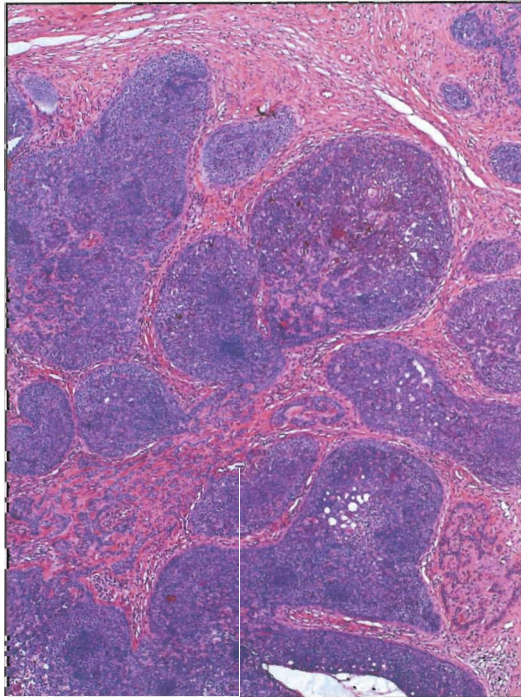
Farbabbildung 18. Histologisches Bild einer Haarfollikelzyste in einem Naevus sebaceus bei einem 15jährigen Patienten. Zystischer, mit Hornmaterial und Talg gefüllter Hohlraum, der von einem mehrreihigen Plattenepithel ausgekleidet wird. HE. Vergrößerung 40fach.



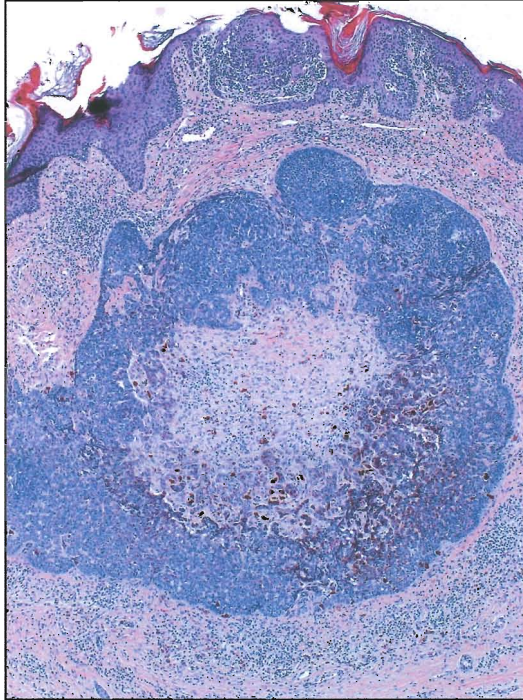
Farbabbildung 19. Histologisches Bild trichoepithelialer Proliferationen und eines knotigen Trichoblastoms in einem Naevus sebaceus bei einem 34jährigen Patienten. Basaloide Zellverbände mit palisadenartiger Anordnung der randständigen Zellkerne und Übergang in großknotiges Trichoblastom mit Umgebungsfibrosierung. HE. Vergrößerung 40fach.



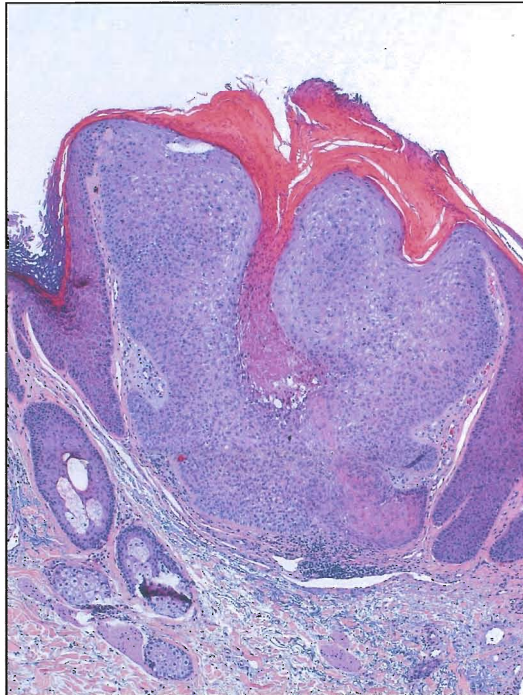
Farbabbildung 20. Histologisches Bild trichoepithelialer Proliferationen in einem Naevus sebaceus bei einem 17jährigen Patienten. Basaloide Zellverbände mit palisadenartiger Anordnung der randständigen Zellkerne. HE. Vergrößerung 60fach.



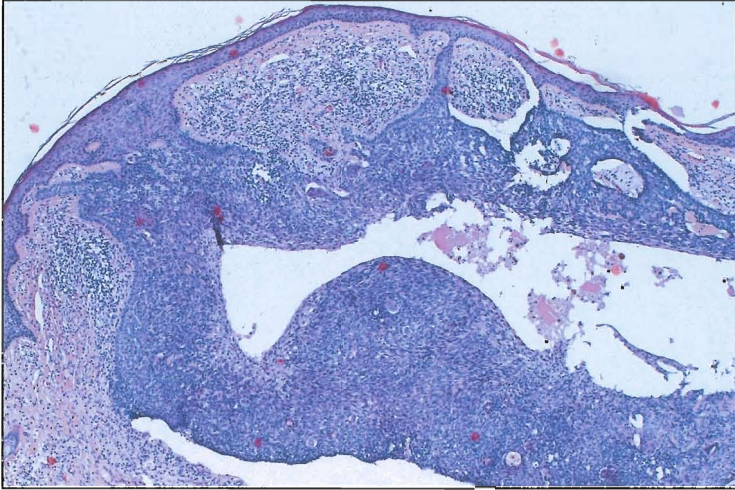
Farbabbildung 21. Histologisches Bild eines großknotigen, multifokalen Trichoblastoms in einem Naevus sebaceus bei einem 51jährigen Patienten. Multifokale, basaloide Tumorzellkomplexe mit Schrumpfarfaktbildung im umgebenden Stroma. HE. Vergrößerung 40fach.



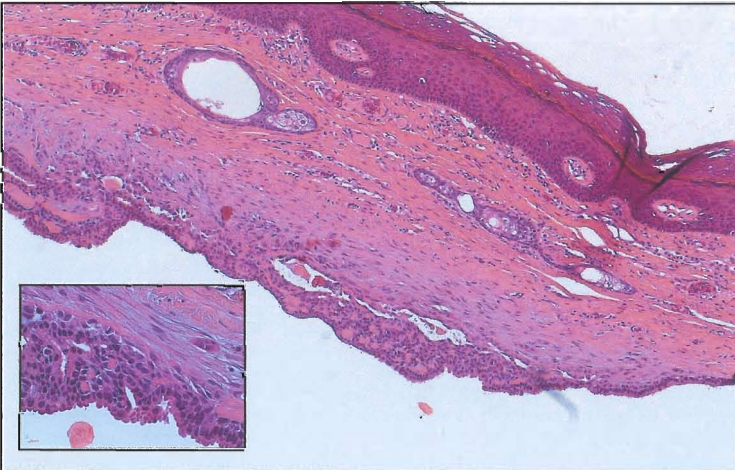
Farbabb. 22: Histologisches Bild eines großknotigen, pigmentierten Trichoblastoms in einem Naevus sebaceus bei einem 40jährigen Patienten. Basaloide Zellkomplexe mit angedeuteter Palisadenstellung der äußeren Zellkernreihe. Zentrale und zirkuläre Fibrosierung. Umgebendes Entzündungsinfiltrat. HE. Vergrößerung 40fach.



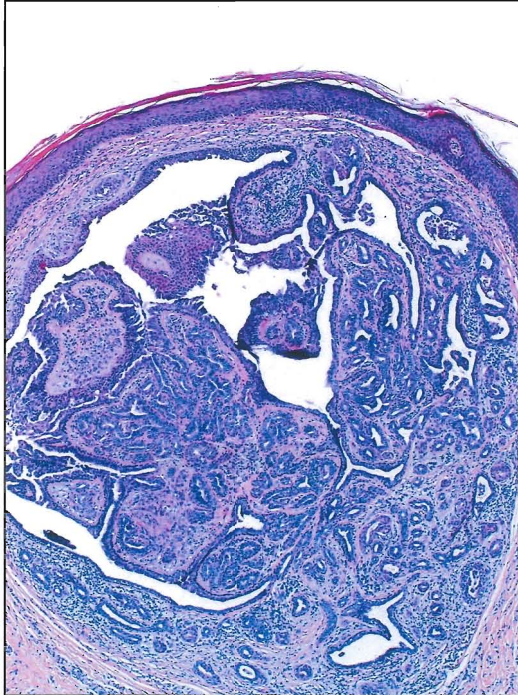
Farbabbildung 23. Histologisches Bild eines Trichilemmoms in einem Naevus sebaceus bei einer 64jährigen Patientin. Deutliche Akanthose und Parakeratose. Epithelzellen mit zytoplasmatischer Vakuolisierung. Nachweis eines prominenten Stratum granulosum nur in der umgebenden Epidermis. Scharfe Grenze zwischen klarzelligem Aspekt und normaler Epidermis. HE. Vergrößerung 20fach.



Farbabbildung 24. Histologisches Bild eines zystischen Basalzellkarzinoms in einem Naevus sebaceus bei einer 32jährigen Patientin. Basaloide Tumorzellkomplexe mit Schrumpfardefaktbildung und zystischen Formationen. HE. Vergrößerung 40fach.



Farbabbildung 25. Histologisches Bild eines apokrinen Hidrozystoms in einem Naevus sebaceus bei einem 32jährigen Patienten. Großlumige Zyste mit teils einreihigem, teils zweischichtigem Epithel. Lumenwärts zylindrische Zellen mit apokriner Sekretion. HE. Vergrößerung 40fach und 200fach.



Farabbildung 26. Histologisches Bild eines Syringocystadenoma papilliferum in einem Naevus sebaceus bei einem 5jährigen Patienten. Zystische Formationen mit zweireihigen, papillären Epithel-formationen. HE. Vergrößerung 40fach.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Wichtigstes Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Erfassung der auf Naevus sebaceus entstehenden Hauttumoren und anderer begleitender Veränderungen. Neben der Erhebung detaillierter Daten zur Ausprägung klinischer und histologischer Merkmale des Nävus und ihrer Zusammenhänge mit den entstehenden Tumoren sollten Rückschlüsse vom feingeweblichen Bild auf die Histopathogenese bestimmter Tumoren gezogen werden. Aus der Häufigkeit und Dignität der auf dem Nävus entstehenden Tumoren sollte eine Behandlungsempfehlung abgeleitet werden.

Die histologischen Schnittpräparate aller 149 Patienten, bei denen im Zeitraum von 1996 bis 2005 (10 Jahre) an der Universitäts-Hautklinik Würzburg ein Naevus sebaceus diagnostiziert wurde, wurden erneut lichtmikroskopisch untersucht; klinische Daten wurden den Akten entnommen.

Der Anteil der Patienten mit Naevus sebaceus in der Universitäts-Hautklinik Würzburg lag zwischen 1996 und 2005 bei 0,14%. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 26,7 Jahre, 60% waren männlichen Geschlechts. Das Kapillitium war mit 49,7% die häufigste Lokalisation; am zweithäufigsten war das Gesicht betroffen. 4,7% der Naevi sebacei befanden sich im Stadium 1 (flacher Naevus sebaceus), 46,4% im Stadium 2 (erhabener Naevus sebaceus), und bei 9,4% hatte sich auf dem Nävus ein Tumor entwickelt (Stadium 3). 29,5% der Nävi konnten aufgrund fehlender Angaben keinem Stadium zugeordnet werden. Das mittlere Alter stieg von Stadium 1 bis 3 signifikant an. Bei 65,8% der Patienten war bereits klinisch die später histologisch gesicherte Verdachtsdiagnose "Naevus sebaceus" gestellt worden; klinische Veränderungen wurden bei 28,2% der Patienten beobachtet. Bei 26,2% der Patienten bestand ein klinischer Verdacht auf Tumorentstehung in vorbestehenden Naevi sebacei; bei 69% dieser Patienten wurde später histologisch tatsächlich ein Tumor nachgewiesen. Von allen konkreten klinischen Verdachtsdiagnosen bei Tumorentstehung auf Naevus sebaceus waren lediglich 7 zutreffend.

Patienten mit akanthotischer Epidermis über dem Nävus waren tendenziell etwas älter. In 16 Naevi sebacei (10,7%) wurden rudimentäre Haarfollikel oder Vellushaarfollikel nachgewiesen, in keinem Fall Terminalhaarfollikel. Bei 10 Patienten (6,7%) lag eine Entzündungsreaktion vor, bei 8 Patienten (5,4%) eine Hyperpigmentierung der basalen Epidermis. Trichoepitheliale Proliferationen (Differenzierungsversuche der basalen Epidermis in Richtung Haarkeim) wurden in 24 Präparaten (16,1%) beobachtet.

Tumoren und andere begleitende Veränderungen im Naevus sebaceus fanden sich bei 53 (35,6%) der 149 Patienten. Da in 9 Naevi sebacei mehrere Tumoren diagnostiziert wurden, lag die Anzahl der Tumoren und anderer begleitender Veränderungen insgesamt bei 64. Das Trichoblastom war der häufigste Tumor (14 Fälle; 8,6%), gefolgt von der Verruca vulgaris (10 Fälle; 6,3%), dem Syringocystadenoma papilliferum (6 Fälle; 3,8%) und dem Trichilemmom (6 Fälle; 3,8%). Die einzigen (semi)malignen Tumoren waren 5 Basalzellkarzinome (3,1%). Bei den Trichoblastomen kam das großknotige Wachstumsmuster am häufigsten vor; 5 Trichoblastome waren pigmentiert. Unter den Basalzellkarzinomen waren 3 zystisch und jeweils eines solide und infiltrativ-ulzerierend. Trichoblastome und Basalzellkarzinome wurden in Präparaten mit trichoepithelialen Proliferationen signifikant häufiger beobachtet als in solchen ohne Proliferationen. Tumoren und andere begleitende Veränderungen zeigten sich mit 81,3% signifikant häufiger in Naevi sebacei, die am behaarten Kopf lokalisiert waren. Der Altersmittelwert der Patienten mit Tumor oder anderer begleitender Veränderung betrug 33 Jahre und war damit 10 Jahre höher als bei den Patienten ohne Tumor. Das Alter der Patienten mit Basalzellkarzinomen lag bei 32, 51, 54, 71 und 71 (im Mittel 55,8) Jahren. Die Geschlechtsverteilung der Patienten mit Tumor entsprach derjenigen der Patienten ohne Tumor.

Bei der Entstehung bestimmter Tumoren mit basaloider Differenzierung spielen trichoepitheliale Proliferationen offenbar eine wichtige Rolle. Wie Basalzellkarzinome und Trichoblastome bestehen trichoepitheliale Proliferationen aus follikulär-germinativen Zellen und stellen deshalb möglicherweise Vorläuferstrukturen von Tumoren mit basaloider Differenzierung dar.

Als Ursache für das häufige Auftreten einer Verruca vulgaris im Naevus sebaceus kann die prominente, zerklüftete und deshalb nicht selten traumatisierte Nävusoberfläche angenommen werden. Auch Läsionen ähnlich einer seborrhoischen Keratose könnten durch traumatische Irritation und folgende Proliferationsinduktion entstanden sein. Der Entstehung von Syringocystadenomata papillifera sowie Zysten, Milien und apokrinen Hidrozystomen können die im Naevus sebaceus regelhaft vermehrten und zystisch veränderten Drüsen zugrunde liegen. Die in vorliegender Arbeit beobachtete Assoziation des Naevus sebaceus mit einem Histiocytom wurde bisher nicht beschrieben. Die insgesamt große Vielfalt der auf Naevus sebaceus entstehenden Tumoren unterstreicht die Vermutung, dass Follikel- und Adnextumoren aus pluripotenten Haarkeimen bzw. epithelialen Stammzellen entstehen und durch verändertes Stroma, mechanische Irritation oder gänzlich andere proliferationsfördernde Reize induziert werden. Die mechanische Irritation durch Kämmen und Bürsten begünstigt möglicherweise die häufige Tumorentstehung am Kapillitium. Das Geschlecht stellt kein wichtiges Kriterium für die Entstehung von Tumoren auf Naevi sebacei dar.

Die in der Literatur mitgeteilten Häufigkeiten von Tumoren und anderen begleitenden Veränderungen auf Naevi sebacei divergieren untereinander und im Vergleich zu vorliegender Arbeit sehr stark. Die Ursache hierfür ist in variierenden Einschlusskriterien und unterschiedlichen Definitionen des Tumorbegriffes zu sehen.

Vor Ackerman's Beschreibung des Trichoblastoms als eigenständiger Tumor im Jahre 1993 wurden Basalzellkarzinome als häufigste oder zweithäufigste Tumoren auf Naevus sebaceus angesehen. Aufgrund der leichten Verwechselbarkeit ist daher anzunehmen, dass Trichoblastome früher häufig als Basalzellkarzinome fehldiagnostiziert wurden. Auch aufgrund von Fallberichten, die über Basalzellkarzinome im Kindes- und Jugendalter und das Auftreten weiterer maligner und aggressiver Tumoren auf dem Naevus sebaceus berichteten, wurde der Talgdrüsennävus mehr und mehr als fakultative Präkanzerose angesehen und die prophylaktische Exzision vor der Pubertät empfohlen.

Publikationen der letzten Jahre erkannten hingegen das Trichoblastom als häufigsten oder zweithäufigsten Tumor auf Naevus sebaceus. Auch die vorliegende Arbeit unterstreicht die ganz überwiegende Gutartigkeit der Tumoren, die überwiegende Manifestation dieser Tumoren im postpubertären Lebensalter und die Möglichkeit der kurativen Behandlung maligner epithelialer Hauttumoren, die auf dem Nävus entstehen. Die Exzision des Nävus ist deshalb erst bei konkretem Tumorverdacht erforderlich. Die Läsion sollte allerdings regelmäßig kontrolliert werden, um entstehende Tumoren zeitnah exzidieren zu können.

Unabhängig davon kann die größere Dehnbarkeit der Haut, insbesondere der Kopfhaut und die dadurch verbesserte Operabilität eine Exzision des Naevus sebaceus im Kleinkindes- und Kindesalter ratsam erscheinen lassen, wenn eine Entfernung aus kosmetisch-ästhetischen Gründen gewünscht wird.

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Henning Hamm für die Überlassung des interessanten Themas und für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung und Auswertung dieser Arbeit.

Ferner danke ich Frau Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker als Direktorin der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg für ihre Unterstützung bei der Beurteilung histologischer Schnittpräparate.

Herrn Dr. med. Hermann Kneitz danke ich für die aufgewändete Zeit bei der gemeinsamen Durchsicht der histologischen Präparate sowie für seine Unterstützung mit exzellentem Fachwissen im Bereich der Pathologie. Herrn Dipl.-Psych. Volkmar Höfling und Frau Dr. med. Sandrine Benoit gilt mein Dank für viele hilfreiche technische und organisatorische Tipps.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name	Tobias Höfling
Geburtsdatum	31.5.1978
Geburtsort	Gemünden a. Main

Schulbildung

1984 - 1988	Grundschule, Gemünden-Wernfeld
1988 - 1997	Friedrich-List-Gymnasium, Gemünden a. Main Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

07/1997 - 07/1998	Mobile Pflege und Mobiler Sozialer Hilfsdienst Caritas Sozialstation St. Franziskus, Gemünden a. Main
-------------------	--

Studium

seit 10/1998	Studium der Humanmedizin Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg
03/2001	Ärztliche Vorprüfung
08/2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Erteilung der Approbation

Famulaturen

- 09/2001 - 10/2001 *Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde*
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten des
Universitätsklinikums Würzburg
- 09/2002 - 10/2002 *Psychiatrie und Psychotherapie*
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des
Universitätsklinikums Würzburg
- 02/2003 *Pädiatrie*
Gottfried von Preyer'sches Kinderspital, Wien
- 09/2003 - 10/2003 *Allgemeinmedizin*
Allgemeinärztliche Praxis Dr. med. Armin Wunder, Frankfurt a.
Main

Praktisches Jahr

- 10/2004 - 02/2005 *Dermatologie*
Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und
Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg
- 02/2005 - 07/2005 *Innere Medizin*
Medizinische Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums
Würzburg
- 05/2005 - 09/2005 *Chirurgie*
Stiftung Juliusspital, Würzburg

Promotion

- seit 11/2005 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und
Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg

Würzburg, 31. März 2006

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'H. Berg', written in a cursive style.

