

S. Ständer¹ · A. Rütten² · D. Metzke¹

¹ Universitäts-Hautklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

² Dermatohistopathologisches Gemeinschaftslabor, Friedrichshafen

Familiäre dyskeratotische Komedonen

Eine seltene Entität

Zusammenfassung

Die familiären dyskeratotischen Komedonen sind eine seltene autosomal-dominant vererbte Genodermatose, die durch eine progressive Entwicklung von disseminierten keratotischen Papeln ab dem Kindes- oder frühen Erwachsenenalter charakterisiert ist. Die zumeist scharf begrenzten Läsionen weisen einen zentralen Hornkegel auf, der auf Druck unblutig heraushebelbar ist und *in loco* rezidiviert. Bis auf gelegentliche Rötung oder Juckreiz der Papeln treten keine weiteren Symptome auf. Prädilektionsstellen sind die proximalen Extremitäten, der Stamm sowie das Gesicht unter Aussparung der Periorbitalregion. In ca. 50% der Fälle besteht eine zumeist milde Akne vulgaris als richtungsweisende assoziierte Hauterkrankung. Histologisch zeichnet sich dieses Krankheitsbild durch eine zystische Einsenkung einer akantolytischen und dyskeratotischen Epidermis mit massiver Verhornung aus. Bisher ist keine effiziente Therapie bekannt. Im Folgenden berichten wir über 2 Schwestern mit familiären dyskeratotischen Komedonen, die erfolgreich mit einer CO₂-Laservaporisation behandelt werden konnten.

Schlüsselwörter

Familiäre dyskeratotische Komedonen · Akantholyse · Dyskeratose · CO₂-Lasertherapie

Carneiro [2] definierte 1972 erstmals anhand von 4 Patienten die klinischen und histologischen Merkmale der familiären dyskeratotischen Komedonen (FDC). Im Folgenden wurden erst 23 weitere Patienten aus 5 Familien mit dieser seltenen Genodermatose beschrieben [1, 5, 7, 9, 12]. Im deutschen Sprachraum liegen bisher jedoch noch keine Berichte vor. Bei autosomal-dominantem Erbgang treten bei den FDC in der Jugend disseminiert keratotische Papeln auf, die mit zunehmendem Alter eine deutliche Ausdehnung zeigen [1, 2, 5, 7, 9, 12]. Da die Läsionen überwiegend asymptomatisch sind, wird die Erkrankung in den betroffenen Familien vermutlich viel zu selten diagnostiziert. Nachfolgend sollen 2 Schwestern mit FDC vorgestellt und über eine erfolgreiche CO₂-Lasertherapie kosmetisch störender Läsionen berichtet werden.

Fallbericht

Anamnese

Seit der Pubertät bemerkten die jetzt 37- bzw. 40-jährigen Geschwister am dorsalen Oberschenkel das Auftreten von keratotischen Papeln, die sich mit zunehmendem Alter auf die Kniekehlen und Waden, Streckseiten der Unterarme und Finger sowie auf den unteren Rücken und das Gesäß ausbreiteten. Gelegentlich traten im Sommer Spannungsge-

fühl, Juckreiz und Rötung der ansonsten asymptomatischen Papeln auf. Bisher wurde keine Therapie veranlasst. Anamnestic sind weder allgemeine Erkrankungen noch eine Medikamenteneinnahme zu eruieren; in der Pubertät war lediglich eine milde Akne vulgaris vorhanden. In der Familie bestehen bei einem Bruder ebenfalls keratotische Papeln in geringerer Ausprägung. Eltern und Kinder (Alter 23 und 19 Jahre) sind erscheinungsfrei, über die Großeltern konnten keine Angaben gemacht werden.

Hautbefund

Beide Patientinnen wiesen einen fast identischen Hautbefund (Abb. 1, Abb. 2) auf. Am gesamten Integument fanden sich betont beugeseitig disseminierte, solitär stehende bis 5 mm große, scharf begrenzte, hautfarbene Papeln mit einem zentralen Hornkegel. Dieser Hornpfropf ließ sich auf seitlichen Druck leicht und unblutig heraushebeln. Genitalbereich, Gesicht, Schleimhäute sowie Fußsohlen und Handflächen waren un-

Präsentiert bei der IX. Münsteraner Diaklinik der Universitäts-Hautklinik Münster, 4.6.1997

Dr. Sonja Ständer
Universitäts-Hautklinik,
von-Esmarchstr. 56, 48149 Münster,
E-Mail: sonja.staender@uni-muenster.de

Familial dyskeratotic comedones. A rare entity

Abstract

Familial dyskeratotic comedones is a rare autosomal dominant genodermatosis. In childhood or adolescence disseminated keratotic papules develop and gradually increase in number with time. The isolated papules show a central keratotic plug which tends to recur after extraction. Pruritus and occasional inflammation are the only symptoms. The lesions appear on the extremities, and less frequently on the trunk and the face. About half of the patients have a history of acne vulgaris. The histologic picture is highly characteristic and shows a deep invagination of an acantholytic and dyskeratotic epidermis with prominent cornification. Familial dyskeratotic comedones are generally refractory to any therapy. We report on two sisters with familial dyskeratotic comedones successfully treated by CO₂-laser therapy.

Keywords

Familial dyskeratotic comedones ·
Acantholysis · Dyskeratosis ·
CO₂-laser therapy

Farbbildkasuistik

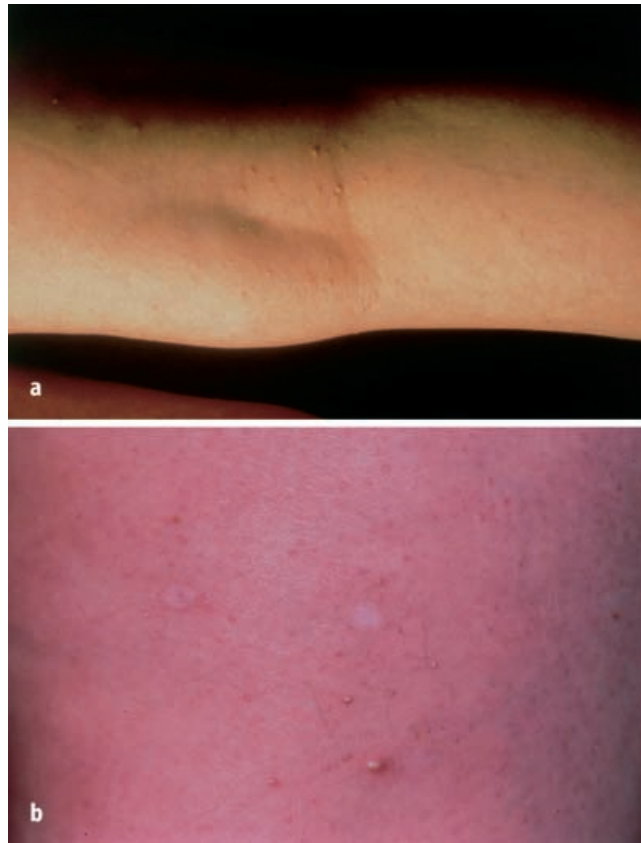


Abb. 1a,b ▲ Multiple keratotische Papeln in der Kniekehle (a). Hypopigmentierte, runde Narben bei Zustand nach CO₂-Lasertherapie; kein Rezidiv innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 3,6 Jahren (b)

auffällig, insbesondere fehlten auch Unterbrechungen der Leistenhaut und Nagelveränderungen.

Histologie

Es wurden von beiden Patientinnen je 2 Biopsien von der unteren Extremität entnommen. Die Routinehistologien (Abb. 3) zeigten follicelnahe zystische Einsenkungen der Epidermis, die von ortho- und parakeratotischem Material ausgefüllt sind. Die z. T. verbreiterte Epithelwand lässt ein verdünntes bzw. streckenweise fehlendes Stratum granulosum erkennen, fokal imponieren dyskeratotische Keratinozyten mit inkompletter Akantholyse im Stratum spinosum. In der Dermis findet sich lediglich ein mildes perivaskuläres lymphohistiozytäres Infiltrat.

Immunhistologie

Mittels der Filaggrin-Färbung (Anti-Filaggrin-Antikörper, 1:50, Harbor Bio-Products, Norwood, USA) lässt sich eine unre-

gelmäßige Verteilung des Keratohyalins nachweisen. Die Expression von Involukrin („cornified envelope“) (Anti-Involukrin-Antikörper, 1:30, Harbor Bio-Products, Norwood, USA) und verschiedener Keratine (Pankeratin, 1:80, Dako, Hamburg; Cytokeratin 10, 1:40, Immunotech, Marseille, Frankreich; Cytokeratin 1, 1:25, Enzo Diagnostics, Farmingdale, USA) ist regelrecht. Die Färbung mit Ki 67, einem Proliferationsmarker (MIB-1, 1:2, Dianova, Hamburg), zeigt vermehrte, z. T. suprabasale Mitosen.

Elektronenmikroskopie

Die elektronenmikroskopische Untersuchung (Abb. 4) der Epithelwand zeigt eine Verminderung der Desmosomen in den suprabasalen Keratinozyten und eine starke Verbreiterung der Interzellularräume. Die Adherens Junctions sind demgegenüber intakt und sichern die epidermale Kohärenz. Dyskeratotische Zellen weisen eine perinukleäre Aggregation von Keratinfilamenten sowie verklumpte Keratohyalin granula auf.



Abb. 2 ▲ Papel aus der sich ein Hornkegel heraushebeln lässt

Therapie und Verlauf

Aufgrund der Klinik, Anamnese und der feingeweblichen Untersuchung konnten wir die Diagnose der familiären dyskeratotischen Komedonen stellen. Auf Wunsch der Patientinnen führten wir an kosmetisch störenden Arealen an den dorsalen Oberschenkeln eine CO₂-Laservaporisation durch. Die gelaserten Areale heilten komplikationslos als kleine hypopigmentierte Narben ab. Die Patientinnen stellen sich in regelmäßigen Abständen vor, derzeit zeigt sich ein stabiles klinisches Bild; innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von 3,6 Jahren waren in den gelaserten Arealen keine Rezivide zu beobachten (s. Abb. 1b).

Besprechung

Bei den familiären dyskeratotischen Komedonen (FDC) handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte Genodermatose. Ab dem 6. Lebensjahr oder später im frühen Erwachsenenalter entstehen dabei an den Extremitäten und/oder am Stamm disseminierte, einzeln stehende, keratotische Papeln, die im Laufe des Lebens an Zahl zunehmen und keine spontane Abheilungstendenz zeigen. Die Läsionen entwickeln sich aus stecknadelkopfgroßen braunen Makulae und blassen nachfolgend ab. Carneiro [2] beschrieb eine betroffene schwarzhäutige Familie bei der die Papeln stärker pigmentiert waren als die umgebende gesunde Haut. Die follikulär oder in-

terfollikulär stehenden Effloreszenzen ähneln mit ihrem zentralen Hornkegel offenen Komedonen. Dieser Hornpfropf ist durch seitlichen Druck unblutig heraushebelbar, die Papel rezidiert aber innerhalb weniger Wochen in gleicher Lokalisation oder verheilt nachfolgend narbenlos. Nur in einem Fall wird über nachfolgende Vernarbung berichtet [1]. Die Läsionen sind überwiegend asymptomatisch. Nur gelegentlich kann, v. a. nach Manipulation oder in den Sommermonaten, Rötung, Brennen oder Juckreiz auftreten [1, 2, 5, 7, 9, 11, 12].

Prädilektionsstellen sind die proximalen Extremitäten mit Betonung der Beugen, der Stamm sowie das Gesicht unter Aussparung der Periorbitalregion. Regelmäßig bilden sich die Läsionen zuerst an der unteren Extremität oder an den Flanken aus [2, 5, 7, 9, 12]. Cantu [1] beschreibt demgegenüber eine Familie, bei der die Erkrankung zuerst das Gesicht befiel. Selten zeigt sich eine Manifestation im Genitalbereich; bei Männern sind dann Skrotum und dorsaler Penischaft mit Aussparung der Glans betroffen. Behaarte Kopfhaut, Schleimhäute, Hand- und Fußsohlen sind in der Regel erscheinungsfrei [1, 2, 5, 9, 12], ebenso Haare und Nägel [2, 5, 7, 9]. Nur in einem Fall wird über eine palmoplantare Manifestation berichtet [7].

Bei Männern ist das Krankheitsbild regelmäßig stärker ausgeprägt als bei Frauen [1, 7]. In ca. 50% der Fälle besteht

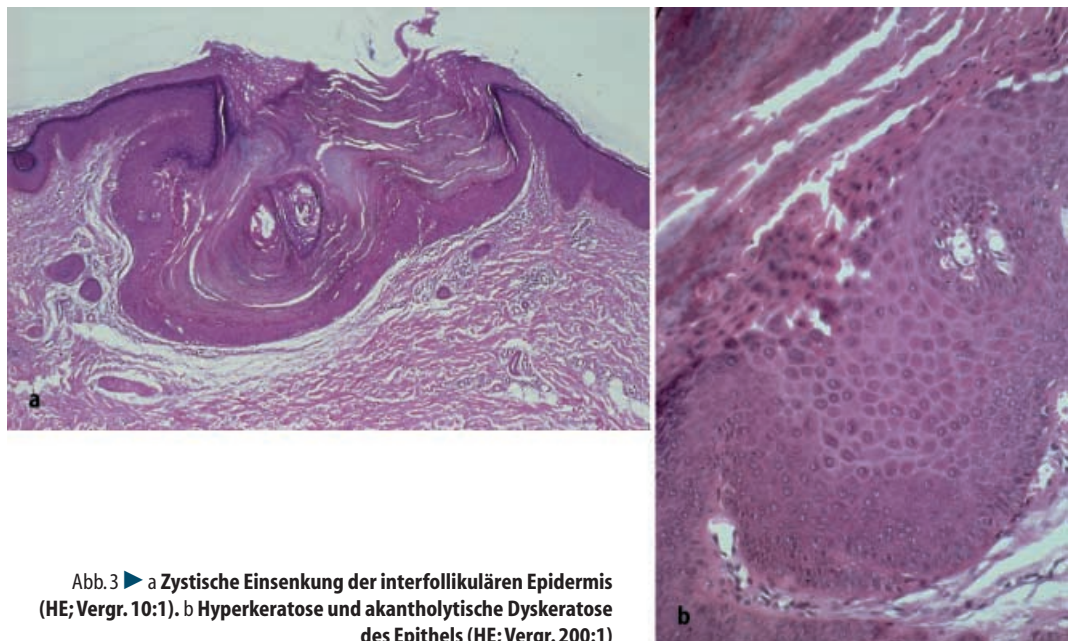


Abb. 3 ► a Zystische Einsenkung der interfollikulären Epidermis (HE; Vergr. 10:1). b Hyperkeratose und akantholytische Dyskeratose des Epithels (HE; Vergr. 200:1)

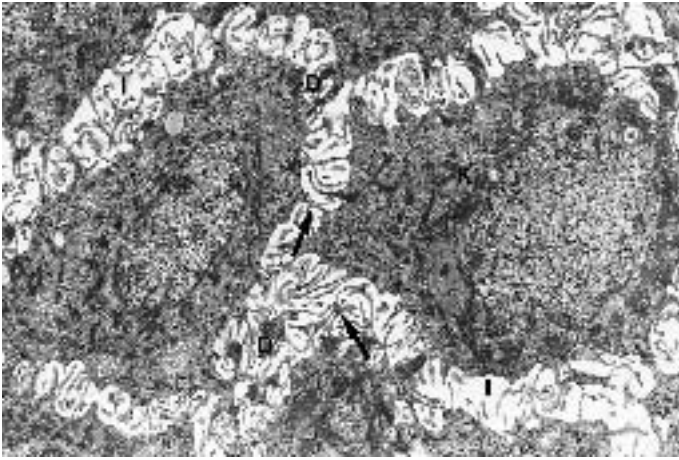


Abb. 4 ▲ **Fokale Verminderung der interzellulären Desmosomen (D) mit starker Verbreiterung der Interzellularräume (I) und perinukleärer Aggregation der Keratinfilamente (K). Adherens Junctions bleiben intakt (Pfeile). Elektronenmikroskopie (Vergr. 4600:1)**

eine zumeist milde Akne vulgaris als richtungsweisende assoziierte Hauterkrankung [1, 4, 7]. Das Allgemeinbefinden ist ungestört, es bestehen keine zusätzlichen Erkrankungen oder Laborveränderungen.

Histologisch besteht eine zystenähnliche follikelnahe oder interfollikuläre Einsenkung der Epidermis mit prominenter ortho- und parakeratotischer Hyperkeratose. Das Wandepithel zeigt fokale inkomplette Akantholyse und Dyskeratose mit verdünntem bzw. streckenweise fehlendem Stratum granulosum. Immunhistochemische Färbungen lassen eine erhöhte Proliferationsrate sowie irreguläre Verteilung des Keratohyalins im Epithel erkennen. Elektronenmikroskopisch erscheinen die Desmosomen vermindert, wodurch die Verklumpung der nicht mehr an den Desmosomen inserierenden Keratinfilamenten sowie der teilweise Verlust der interzellulären Kohärenz zu erklären ist. Diese Befunde sprechen für eine komplexe Störung der Zelldifferenzierung in umschriebenen Arealen der Epidermis.

Differenzialdiagnostisch können die familiären dyskeratotischen Komedonen klinisch und histologisch von folgenden Erkrankungen abgegrenzt werden. Der Naevus comedonicus tritt ohne familiäre Prädisposition meist unilateral im Gesicht und am Stamm unter gelegentlicher Einbeziehung von Hand-

und Fußsohlen auf, ist häufig inflammiert und kann Vernarben [6, 13]. Das warzige Dyskeratom imponiert als eine solitäre Läsion der behaarten Kopfhaut, des Gesichts oder Nackens bei älteren Patienten und zeigt keine familiäre Prädisposition [11, 13]. Die filiformen Keratosen wie sie bei Malignomen, Paraproteinämie oder als Cyclosporin-A-Nebenwirkung auftreten, unterscheiden sich klinisch durch die bis 4 mm langen stachelartigen zentralen „spikes“ und die schmale Basis der Läsion [3, 4]. Der generalisierte Lichen spinulosus mit spikeartigen Keratosen tritt häufig bei HIV-Infektionen auf [1, 11]. Die invertierte follikuläre Keratose, eine solitäre Hyperplasie des follikulären Infundibulums, zeigt in einigen Fällen ebenfalls zentrale filiforme Hyperkeratosen, bleibt aber meist auf den Gesichtsbereich beschränkt [11]. Akne vulgaris sowie andere den familiären dyskeratotischen Komedonen histologisch ähnliche Erkrankungen wie Morbus Darier und andere akantholytische Dyskeratosen, z. B. Morbus Grover, Morbus Hailey-Hailey, akantholytische solare Keratose, unterscheiden sich eindeutig durch ihr klinisches Bild [11, 13]. Dagegen erscheinen Erkrankungen, die durch ähnliche Primäreffloreszenzen in gleicher Verteilung charakterisiert sind, nur durch eine histologische Untersuchung abgrenzbar. Dazu gehören Keratosis pilaris, Morbus Kyrle (Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cutem penetrans) und Morbus Flegel (Hyperkeratosis lenticularis persistans; [8, 11, 13]).

Die familiären dyskeratotischen Komedonen zeigen keine Spontanremission und sprechen therapeutisch nicht auf den Einsatz von topischen oder systemischen Retinoiden an [5, 11]. In einigen Fällen wurde eine Regression nach Sonnenexposition beobachtet; über eine gezielte UV-Therapie wurde bisher nicht berichtet. Abgesehen von einem Auftreten von juckenden Läsionen im Genitalbereich oder an kosmetisch störenden Lokalisationen besteht kein therapeutischer Handlungsbedarf. Die durchgeführte CO₂-Laservaporisation scheint eine effiziente Therapiemöglichkeit dieser relativ seltenen Erkrankung zu sein.

Literatur

1. Cantú JM, Gómez-Bustamente MO, González-Mendoza A, Sánchez-Corona J (1978) Familial comedones. Arch Dermatol 114:1807–1809
2. Carneiro SJC, Dickson JE, Knox JM (1972) Familial dyskeratotic comedones. Arch Dermatol 105:249–251
3. Feldmann R, Harms M (1993) Multiple filiforme Hyperkeratosen. Hautarzt 44:658–661
4. Förster-Holst R, Christophers E (1994) Filiforme Keratose. Hautarzt 45:484–488
5. Hall JR, Holder W, Knox JM, Knox JM, Verani R (1987) Familial dyskeratotic comedones. JAAD 17:808–814
6. Harper KE, Spielvogel RL (1985) Nevus comedonicus of the palm and wrist. JAAD 12:185–188
7. Leppard BJ (1982) Familial dyskeratotic comedones. Clin Exp Dermatol 7:329–332
8. Metz D, Lübke D, Luger T (2000) Hyperkeratosis lenticularis persistans (M. Flegel) – eine komplexe Differenzierungsstörung der Epidermis mit therapeutischem Ansprechen auf synthetisches Vitamin-D3 Derivat. Hautarzt 51:31–32
9. Price M, Russell Jones R (1985) Familial dyskeratotic comedones. Clin Exp Dermatol 10:147–153
10. Resnick SD, Murrell DF, Woosley J (1992) Acne conglobata and a generalized lichen spinulosus-like eruption in a man seropositive for human immunodeficiency virus. JAAD 26:1013–1014
11. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (1992) Textbook of Dermatology, 5th edn. Blackwell, Oxford, pp 1352–1365
12. Van Geel NAC, Kockaert M, Neumann HAM (1999) Familial dyskeratotic comedones. Br J Dermatol 140:956–959
13. Weedon D (1992) The skin. Systemic pathology, Volume 9, Churchill, Livingstone