



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Der Naevus

Ludwig, Sabine; Mangana, Joanna; Dummer, Reinhard; Kamarashev, J; Hafner, J; Braun, R P

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-144070>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

Originally published at:

Ludwig, Sabine; Mangana, Joanna; Dummer, Reinhard; Kamarashev, J; Hafner, J; Braun, R P (2017).
Der Naevus. *Swiss Medical Forum*, 17(37):784-789.

Welches Muttermal ist bedrohlich?

Der Naevus

Sabine Ludwig, dipl. Ärztin; Dr. med. Joanna Mangana; Prof. Dr. med. Reinhard Dummer;
Dr. med. Jivko Kamarashev; Prof. Dr. med. Jürg Hafner; Prof. Dr. med. Ralph Braun

Hautkrebszentrum und Dermatologische Klinik am UniversitätsSpital Zürich



Jeder praktizierende Arzt sollte den gewöhnlichen Naevus vom potentiell malignen Naevus unterscheiden können, damit das maligne Melanom so früh wie möglich erkannt und behandelt werden kann. In diesem Artikel stellen wir Ihnen mithilfe von Bildern die häufigsten Naevi, die Ihnen im Alltag begegnen werden, und deren Diagnostik vor.

Einleitung

Naevi sind von Melanozyten ausgehende gutartige Hauttumoren. Sie lassen sich nach unterschiedlichen Gesichtspunkten in Untergruppen unterteilen: von angeboren bis erworben, von unbedenklich bis bedrohlich. Die Anzahl und Art von Naevi ist überwiegend durch die genetische Prädisposition vorgegeben. Als häufigste exogene Ursache gilt die UV-Exposition. Somit treten erworbene Naevi an folgenden Stellen vermehrt auf: Gesicht, Hals, Arme, Hände. UV-Strahlung kann auch zur Entartung von Naevi beitragen. Hautkrebs ist heilbar, wenn er früh genug erkannt wird, und da er an der Haut lokalisiert ist, bietet sich diese Krebsart sehr gut zur Früherkennung an. Durch die Sensibilisierung von Hausärzten, Ophthalmologen, HNO-Spezialisten, Pädiatern, aber auch anderen Berufsgruppen wie Physiotherapeuten, Fusspflegenden und sogar Coiffeuren wird eine immer breitere Abdeckung im Hautkrebs-Screening gewährleistet.

Entstehung der Naevi

Der Naevus definiert sich als umschriebene Vermehrung von Naevuszellen und Melanozyten, welche in Gruppen, Strängen und Nestern organisiert sein können. Naevi sind per definitionem gutartige Tumoren und beim Erwachsenen in der Regel zahlreich vorhanden. Fortschritte in der Entwicklungsbiologie haben in den letzten Jahren unser Verständnis der melanozytären Läsionen der Haut wesentlich verbessert. Als Ursprung der Melanozyten und damit aller melanozytären Neoplasien wird heute die Neuralleiste gesehen, die während der Embryogenese neben dem oberflächlichen Ektoderm und dem Neuralrohr aus der Ektodermanlage hervorgeht. Von dieser Neuralleiste entspringen die Neuralleistenstammzellen, die zusammen mit dem oberflächlichen Ektoderm migrieren. Je nach Lokalisa-

tion und Differenzierungssignalen entwickeln sich diese zu Neuronen, zu Nebennierenrinden, zu Gesichtsknorpel oder unter dem Einfluss der melanozytären Transkriptionsfaktoren SOX10 und MITF (Mikrophthalmie-assoziiierter Transkriptionsfaktor) auch zu Melanozyten. Für die Wanderung der Neuralleistenstammzellen sind zwei Migrationswege beschrieben: ein dorsolateraler Weg entlang des oberflächlichen Ektoderms und ein ventromedialer Weg entlang des Neuralrohrs und dann erst in die Peripherie. Es wird diskutiert, dass oberflächliche melanozytäre Naevi von Neuralleistenzellen aus dem dorsolateralen Wanderungsweg abstammen, während tiefgelegene Naevi wie zum Beispiel der blaue oder kongenitale Naevus auch von ventromedial wandernden Neuralleistenstammzellen abstammen können.

Neben der Neuralleistendifferenzierung benötigen Naevi ein Proliferationsignal, das wie beim Melanom über aktivierende genetische Apparitionen in der MAP-Kinase-Signalkette erfolgt. So finden sich aktivierende Mutationen in NRAS bei kongenitalen Riesenzellnaevi und Mutationen in BRAF bei erworbenen junctionalen Naevuszellnaevi häufig.

Auch Spitz-Naevi und andere ungewöhnliche melanozytäre Läsionen weisen entsprechende genetische Veränderungen auf. Die Aktivierung kann dabei auch durch Fusionen zustande kommen.

Meistens ist die Proliferation bei den melanozytären Läsionen begrenzt. Dies durch die Kontrolle des Zellzyklus und der Telomerlänge, sodass die allermeisten Naevi keine Vorläuferläsionen für ein malignes Melanom darstellen. Nur wenige Naevi entwickeln sich durch die zusätzliche Akquisition von Mutationen zu Naevus-assoziierten Melanomen.

Diese Entwicklung tritt so selten auf, dass heute eine serielle sogenannte «prophylaktische» Exzision von morphologisch unauffälligen Naevuszellnaevi auf keinen Fall empfohlen werden kann [1, 2].



Sabine Ludwig

Arten von Naevi

Bei der klinischen Untersuchung – besonders im Rahmen des Hautkrebs-Screenings – werden gewöhnliche Naevi von atypischen unterschieden. Harmlose Naevi sind meist nicht neu aufgetreten, sind unverändert über Jahre gleich geblieben, klinisch unauffällig geformt und gefärbt sowie scharf begrenzt. Dagegen gelten atypische Naevi in der klinischen Untersuchung als auffällig und deren Entartungsrisiko ist prinzipiell höher.

Durch folgende Faktoren ist das Auftreten von Naevi begünstigt:

- Familiäre Häufung des Auftretens von zahlreichen Naevi.
- Hormonelle Faktoren: Häufung des Auftretens neuer Naevi in Pubertät und Schwangerschaft.

- UV-Exposition (in der Kindheit): solare Naevogenese.
- Immunsuppression und HIV-Infektion führen zur Vermehrung und Veränderung von Naevi [3].

Gutartige Naevi

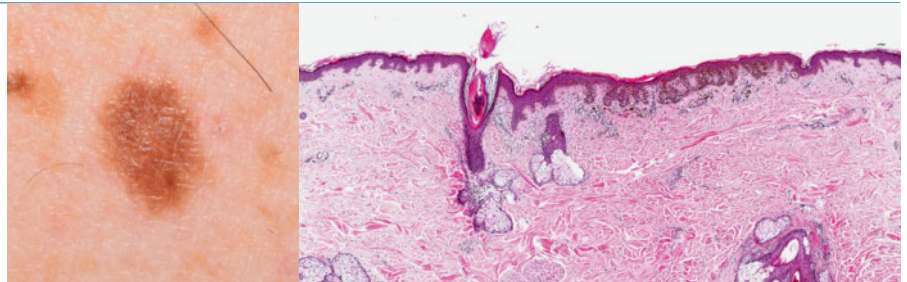
Abbildung 1 gibt eine Übersicht über gutartige Naevi sowie deren Klinik und Histologie.

Beunruhigende Naevi

Als beunruhigende Naevi gelten Naevi mit erhöhtem Entartungsrisiko oder solche, die durch ihr klinisch auffälliges Bild schnell mit einem malignen Hauttumor zu verwechseln sind. Zur Beurteilung ihrer Malignität kommen klinische Faustregeln, wie im nächsten Abschnitt erwähnt, zur Anwendung («ugly duckling sign», EFG-, ABCDE-Kriterien).

Abbildung 1: Gutartige Naevi, deren Klinik und Histologie.

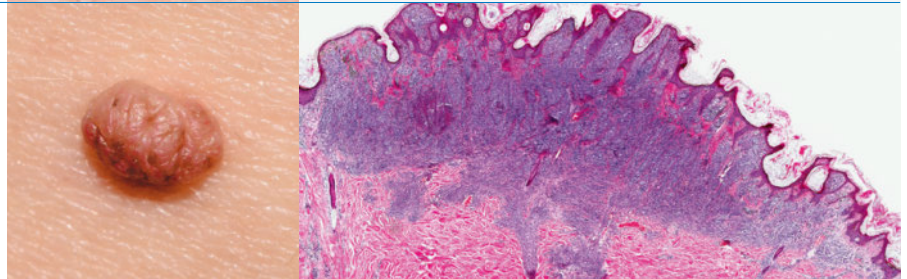
Der *Junktionsnaevus* liegt in der dermo-epidermalen Junktionszone, das heisst in der unteren Epidermis um die Basalzellen. Somit ist er absolut flach, hellbraun gefärbt und erscheint bei genauer Betrachtung unter einer Lupe sehr regelmässig.



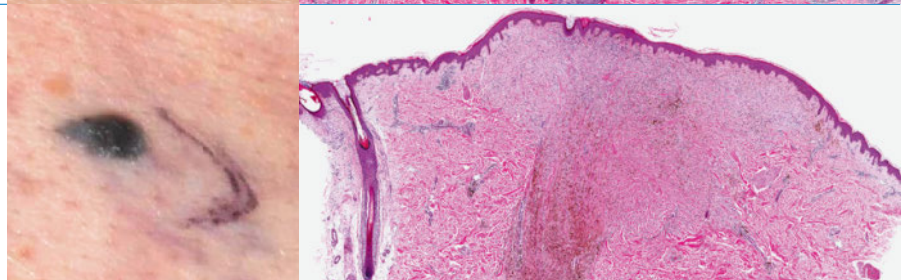
Compoundnaevi (zusammengesetzte Naevi) bestehen aus einer epidermalen und einer dermalen Komponente. Sie sind klinisch leicht erhaben und zeigen oft eine etwas unregelmässige Pigmentierung.



Ein *dermaler Naevus* ist eine Melanozytenproliferation, die ausschliesslich in der tieferen Dermis liegt, wodurch der Naevus oft stark erhaben und heller gefärbt auftritt. Es gibt auch die Variante mit starker oberflächlicher Pigmentierung.



Blauer Naevus: Dieser besteht aus einer rein dermal gelegenen Proliferation aus dendritischen, spindelzelligen oder epitheloidzelligen Melanozytenansammlungen. Dieser Naevustyp zeigt normalerweise eine homogene blaue Pigmentierung. Diese Art von Naevi ist eher selten.



Naevus recurrens oder auch Pseudomelanom

Kommt es nach unvollständigem Entfernen eines Muttermals zu einer Repigmentierung der Narbe, so nennt man dies Naevus recurrens oder auch Pseudomelanom. Die Repigmentierung kann sowohl im Randbereich als auch im Zentrum der Narbe auftreten. In dieser Situation sollte der Naevus unbedingt vollständig exzidiert werden. Histologisch ist der Naevus recurrens nur sehr schwer von einem Melanom zu unterscheiden, weshalb man ihn auch Pseudomelanom nennt [4].

Spitz- oder Reed-Naevus

Es handelt sich um einen benignen Naevus der sehr schnell wächst und selbst histologisch nur sehr schwierig von einem Melanom unterschieden werden kann. Der klassische Spitz-Naevus stellt sich als pinkfarbene Papel auf der Wange von Kindern dar und wurde aufgrund seines histologischen Bildes als «juveniles Melanom» beschrieben. Es gibt unterschiedliche Formen des Spitz-Naevus: von rötlich/pink bis bräunlich/schwarz. Was alle dieser Formen gemeinsam haben, ist das äusserst schnelle Wachstum und die Symmetrie der Läsionen. Spitz-Naevi sollten auf alle Fälle entfernt werden, da die endgültige Diagnose ausschliesslich histologisch gestellt werden kann [5]. Und selbst histologisch ist die Abgrenzung eines Spitz-Naevus vom spitzoiden Melanom schwierig.

Sutton- oder Halo-Naevus

Der Sutton- oder Halo-Naevus ist ein Naevus (meistens vom Compound- oder dermalen Typ), um den sich ein hypopigmentierter (weisser) Randsaum bildet. Als Ursache für den depigmentierten Hof wird eine immunologische Reaktion mit dem Untergang von Melanozyten vermutet. Es kommt zu einer Autoimmunreaktion, die sehr ähnlich einer Vitiligo (Weissfleckenkrankheit) ist. Der Sutton-Naevus tritt meist im jungen Erwachsenenalter auf und es besteht eine familiäre Häufung. Ausserdem kann man Halo-Naevi gehäuft bei Patienten mit Vitiligo oder beim metastasierten Melanom beobachten. Differenzialdiagnostisch zum Sutton-Naevus zeigt sich ein hypopigmentierter Randsaum beim manifesten Melanom meist asymmetrisch. Bei einem jungen Menschen mit einem typischen Verlauf und symmetrischer Depigmentierung um das Muttermal ist eine chirurgische Behandlung nicht unbedingt erforderlich. Allerdings empfiehlt sich eine fachärztliche Evaluation mittels Dermatoskopie. In allen anderen Fällen muss eine Exzision angestrebt werden [6].

Kongenitaler Naevus

Der kongenitale Naevus ist schon bei Geburt vorhanden und ist normalerweise ein Compound- oder dermal

er Naevus (Abb. 2). Die Melanozyten und Naevuszellen füllen die gesamte Dermis aus und gehen entlang der Haarfollikel bis in die Subkutis, was dann zur verstärkten terminalen Hypertrichose im Naevus führt. Die Einteilung erfolgt nach der Grösse der Naevi. Die Betreuung von Patienten mit grossen und sehr grossen kongenitalen Naevi sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen, da ein deutlich erhöhtes Entartungsrisiko vorliegt. Die Inzidenz von kongenitalen Naevi beim Neugeborenen beträgt 0,2–2,1%. In einer niederländischen Studie wurde gezeigt, dass Personen mit kongenitalen Naevi ein höheres Lebenszeitrisiko für eine Entartung haben. Besonders hoch ist das Entartungsrisiko mit bis zu 25% bei einem gigantischen kongenitalen Naevus (Durchmesser über 20 cm) [7–9].



Abbildung 2: Kongenitaler Naevus mit Hypertrichose.

Dysplastischer Naevus (klinisch: atypischer oder unregelmässiger Naevus)

Ein atypischer Naevus ist ein Naevus der klinisch wie ein Melanom aussieht, aber histologisch (noch) kein Melanom ist (Abb. 3A). Er ist häufig sehr asymmetrisch und weist unterschiedliche Farbtöne auf. Auch histologisch zeigen sich Atypien. Diese Art von Naevi tritt bevorzugt zwischen Pubertät und 20. Lebensjahr auf. Dysplastische Naevi werden exzidiert und histologisch beurteilt.

Das *dysplastische Naevussyndrom* bezeichnet das Auftreten multipler atypischer Naevi (Abb. 3B) und birgt ein stark erhöhtes Melanomrisiko. Die betroffenen Patienten werden deshalb engmaschig dermatologisch kontrolliert. Das Syndrom kann sporadisch auftreten oder vererbt werden. Dafür wird als Ursache die Keimbahnmutation im CDK2A-Gen vermutet, welches in der Zellzykluskontrolle eine zentrale Rolle spielt [10, 11].

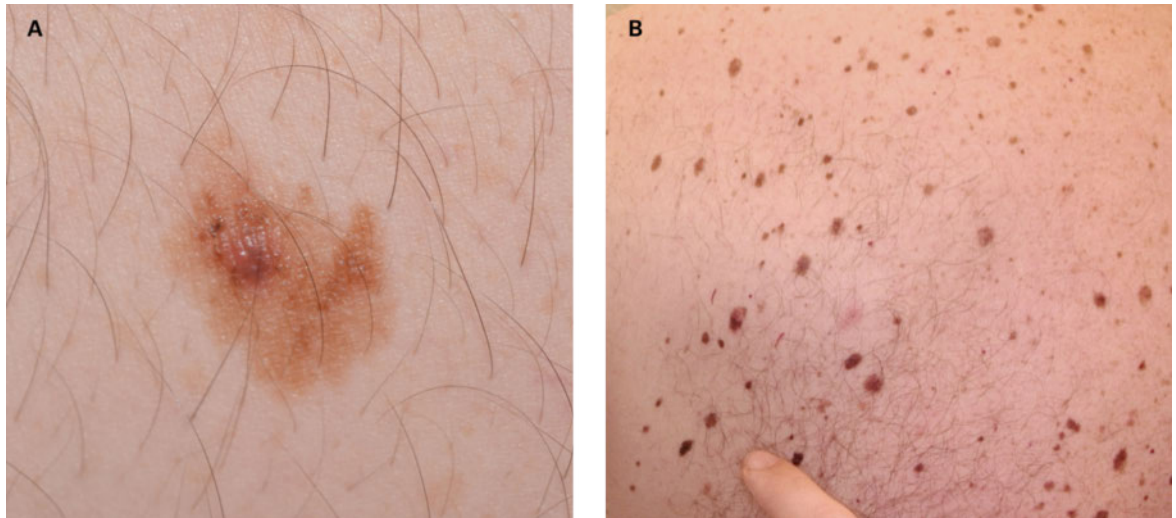


Abbildung 3: A) Ein dysplastischer Naevus ist häufig sehr asymmetrisch und weist unterschiedliche Farbtöne auf. B) Dysplastisches Naevussyndrom: Auftreten vieler atypischer Naevi.

Differenzialdiagnose pigmentierter Läsionen

Von Naevi zu unterscheiden gilt es die Hauttumoren, welche sich klinisch hyperpigmentiert darstellen, jedoch nicht durch eine Melanozytenproliferation, sondern durch eine Pigmentüberproduktion (zum Beispiel durch eine Entzündung) entstehen. Neben Naevi können sich somit zahlreiche weitere Hautläsionen hyperpigmentiert zeigen: Narben, solare Lentigines (Altersflecken), seborrhoische Keratosen, Dermatofibrome, Angiome, aktinische Keratosen und auch Basalzellkarzinome.

Entartungsrisiko pigmentierter Hautveränderungen: 3 Checklisten

«Ugly duckling sign»

Das «ugly duckling sign» bedeutet, dass man derjenigen Läsion besondere Beachtung schenkt, die nicht dem patiententypischen Naevusbild entspricht.

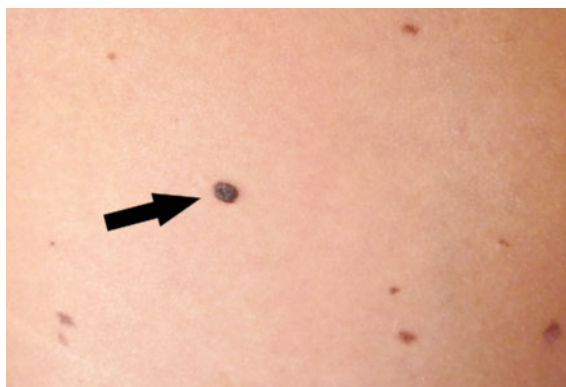


Abbildung 4: «Ugly duckling sign»: Eine Läsion (Pfeil) entspricht nicht dem patiententypischen Naevusbild.

Im gezeigten Beispiel (Abb. 4) ist der patiententypische Naevus hellbraun, flach und von kleinem Durchmesser. Einer sticht jedoch durch seine stärkere Pigmentierung, Erhabenheit und Grösse (7 mm) heraus. Dieses «hässliche Entlein» sollte unbedingt abgeklärt werden.[12].

Die EFG-Kriterien: «elevated, firm and fast growing»

Jede Läsion die *erhaben*, palpatorisch *derb bis hart* ist und *schnell wächst*, sollte unbedingt entfernt werden. Die Alarmzeichen sind die Beschaffenheit und das schnelle Wachstum. Hierbei spielen die klassischen ABCD-Kriterien keine Rolle, da sich zum Beispiel das noduläre Melanom klinisch meistens sehr symmetrisch, scharf begrenzt und einfarbig zeigt. Noduläre und auch amelanotische Melanome, die durch die ABCD-Regel fälschlicherweise als unauffällig eingestuft werden, können mit diesen Kriterien beurteilt werden [13–15].

Die ABCD-Kriterien: Asymmetrie, Begrenzung, «color», Dynamik/Durchmesser

Somit sind alle melanozytären Naevi, die keine Symmetrie, eine unregelmässige Begrenzung und verschiedene Farben aufweisen, primär verdächtig. Vor allem solche, die neu entstehen und sich verändern, sind suspekt. Häufig stellen wir fest, dass vom Patienten selbst entdeckte Muttermale sich klinisch nicht als verdächtig, jedoch dann histologisch als bösartig herausstellen. Aus dieser Erfahrung sollte im Zweifelsfall immer entweder eine Beurteilung durch einen Dermatologen oder eine Biopsie erfolgen [15, 16].

Zusätzlich ist es wichtig, die patientenspezifischen Risikofaktoren für das maligne Melanom zu evaluieren:

Das Vorhandensein dysplastischer Naevi und eine Gesamtzahl von >100 Naevi am Körper sind mit einem 11-fach höheren Risiko für eine Entartung zum Melanom assoziiert. Die vermehrte UV-Exposition (blasenbildende Sonnenbrände) führt zu einer verhältnismässig viel kleineren 2,5-maligen Risikoerhöhung für das Melanom [17].

Diagnostik in der dermatologischen Praxis

Neben der reinen klinischen Untersuchung benutzen Dermatologen zur Diagnostik von pigmentierten Hautveränderungen Hilfsmittel, welche sich in den letzten Jahren immer mehr etabliert haben:

Dermatoskopie

Sie wird auch Auflichtmikroskopie genannt und es handelt sich dabei um eine nichtinvasive Methode zur präzisen Diagnostik von pigmentierten Hautveränderungen. Das Gerät ist eine Art Lupe, welche auch tiefer liegende Strukturen sichtbar machen kann. Dies gelingt mithilfe der Immersionstechnik, die durch eine Flüssigkeit zwischen Haut und Lupe die oberen Hautschichten des Stratum corneum transparent macht (ähnlich wie bei der Lichtmikroskopie) und somit die tieferen Schichten beleuchtet. Zusätzlich bietet das optische System durch die zehnfache Vergrößerung eine Verfeinerung des Bildes. Es werden somit zahlreiche Strukturen wie Pigmentmuster, Teleangiectasien oder Farben sichtbar, welche von blossen Auge oder mit einer normalen Lupe nicht zu erkennen sind. Neben den Handlupen mit Immersionstechnik werden auch Dermatoskope mit polarisiertem Licht häufig verwen-

det. Diese gewährleisten – ohne Kontakt zur Haut – nahe über der Läsion gehalten ein ebenso präzises Bild der Hautveränderung. Durch die Untersuchung mit dem Dermatoskop erhält man letztendlich wertvolle Informationen über Beschaffenheit, Architektur und Konsistenz der Läsion [13, 16].

Das Differenzieren zwischen harmlosen und gefährlichen Naevi wird durch diese Technik vereinfacht (Abb. 5). Jedoch setzt die Anwendung der Dermatoskopie eine genaue Kenntnis der Histopathologie der Haut voraus und benötigt viel Erfahrung. Dermatoskopische und klinische Fotos bieten dem Dermatologen beim Hautkrebs-Screening und besonders bei der Verlaufskontrolle von auffälligen Naevi optimale Unterstützung. Zur 100%igen Diagnose führt jedoch immer noch ausschliesslich die histologische Untersuchung nach erfolgter Biopsie.

Dermatoskopische Verlaufskontrolle von verdächtigen Läsionen

Bei Patienten mit zahlreichen Muttermalen kann man einzelne Muttermale mittels digitaler Dermatoskopie verfolgen. Wenn im zeitlichen Verlauf bestimmte (signifikante) Veränderungen auftreten, sollte die Läsion chirurgisch entfernt werden. Wenn dies nicht der Fall ist, kann man mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass es sich um eine gutartige Läsion handelt.

Konfokale Mikroskopie

Diese bildgebende Technik wird auch optische Biopsie genannt. Sie erlaubt eine Untersuchung mit histologischer Auflösung (Darstellung von Einzelzellen). Auch diese Methode ist nichtinvasiv und erfolgt durch eine

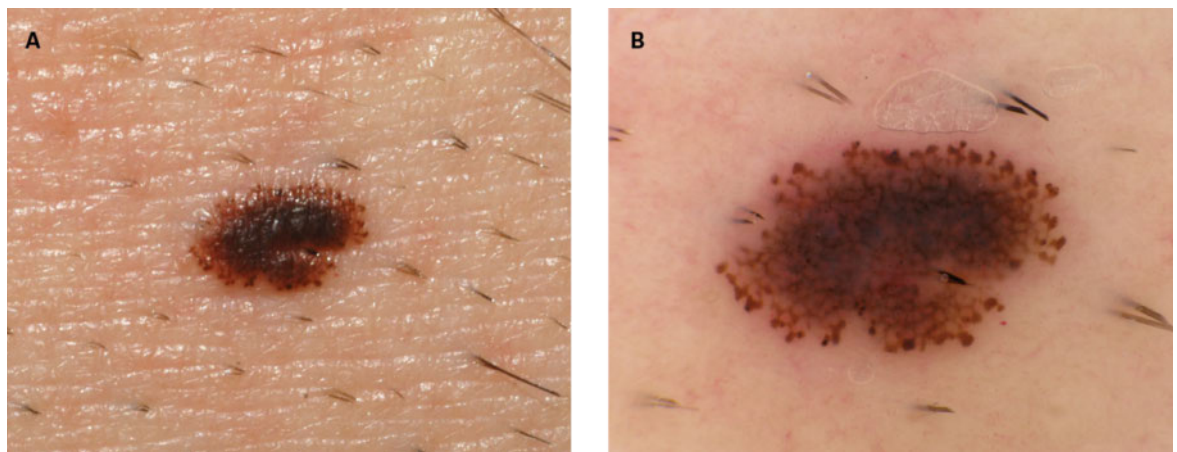


Abbildung 5: Klinische (A) und dermatoskopische (B) Ansicht eines Naevus.

A) Klinisch zeigt sich dieser Naevus symmetrisch, homogen gefärbt, jedoch mit unregelmässiger und unscharfer Begrenzung. **B)** Dermatoskopisch finden sich zentral eine regelmässige netzwerkartige Struktur und peripher einige Globuli. Globuli sind ein Zeichen für Wachstum. Dieser Naevus kann dermatoskopisch als harmloser Naevus eingestuft werden.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Ralph Braun
Hautkrebszentrum
Dermatologische Klinik
UniversitätsSpital Zürich
Gloriastrasse 31
CH-8091 Zürich
ralph.braun[at]usz.ch

lasergestützte Computertomografie der Haut. Mit der konfokalen Mikroskopie gelang erstmals die Diagnostik wie auch Verlaufsbeobachtung einer Läsion in vivo ohne Notwendigkeit der Biopsie und histologischen Beurteilung [18]. Allerdings ist diese Methode apparativ und zeitlich äusserst aufwendig und wird

derzeit nur in spezialisierten Zentren angeboten. Diese Technik setzt vertiefte Kenntnisse der Histopathologie der Haut voraus.

Total Body Imaging

Die Methode der Ganzkörperfotografie kommt aus den USA und wird dort neben der klinischen Untersuchung schon länger bei Risikopatienten als Standard eingesetzt. Es werden hochaufgelöste digitale Fotos der gesamten Hautoberfläche unter standardisierten Bedingungen gemacht. Man hat somit einen Referenzpunkt, den man in der Verlaufskontrolle zum Vergleich heranziehen kann. Dies erlaubt es, diejenigen Muttermale zu identifizieren, welche neu sind oder sich signifikant verändert haben [19].

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Weiterführende Literatur

- Ashfaq A, Marghoob JM, Braun RP. Atlas of Dermoscopy. Second edition, Taylor & Francis Group, LLC. 2012.
- Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115–8.
- Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A, et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med*. 2015;373(20):1926–36.
- Sarda SP, Suarez R, Malvey Guilera J. Glowing in the Dark: Use of Confocal Microscopy in Dark Pigmented Lesions. *Dermatol Clin*. 2016;34(4):431–42.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Naevi sind gutartige Melanozytentumoren der Haut und jeder Mensch hat multiple davon.
- Familiäre, hormonelle wie auch immunsupprimierende Faktoren tragen zur Entstehung von vielen Naevi bei.
- Zu berücksichtigen gilt die vermehrte Naevibildung im Alter von 20–30 Jahren.
- Der praktizierende Arzt sollte fähig sein, potenziell entartende Naevi der Haut zu erkennen. Dazu gehören teils angeborene, teils neu erworbene Naevi, welche meist durch Erhabenheit, schnelles Wachstum oder unregelmässige Begrenzung auffallen.
- Bei der Beurteilung eines Naevus ist die Anamnese von grosser Aussagekraft, da eine sich rasch verändernde Läsion oft durch den Patienten entdeckt wird und Indiz für ein malignes Geschehen sein kann.
- Personen mit über 100 benignen Naevi am gesamten Körper gelten als 11-mal mehr gefährdet für das maligne Melanom. Der bekannte Risikofaktor UV-Exposition dagegen erhöht das Risiko nur um den Faktor 2,5.
- Trotz der Entwicklung neuer Technologien bleibt in der Diagnostik von Naevi die klinische und besonders die histologische Beurteilung durch den Spezialisten unumgänglich.