



Abb. 1: Exemplarische Darstellung weiterer, ähnlich aussehender, Hautläsionen des Patienten.

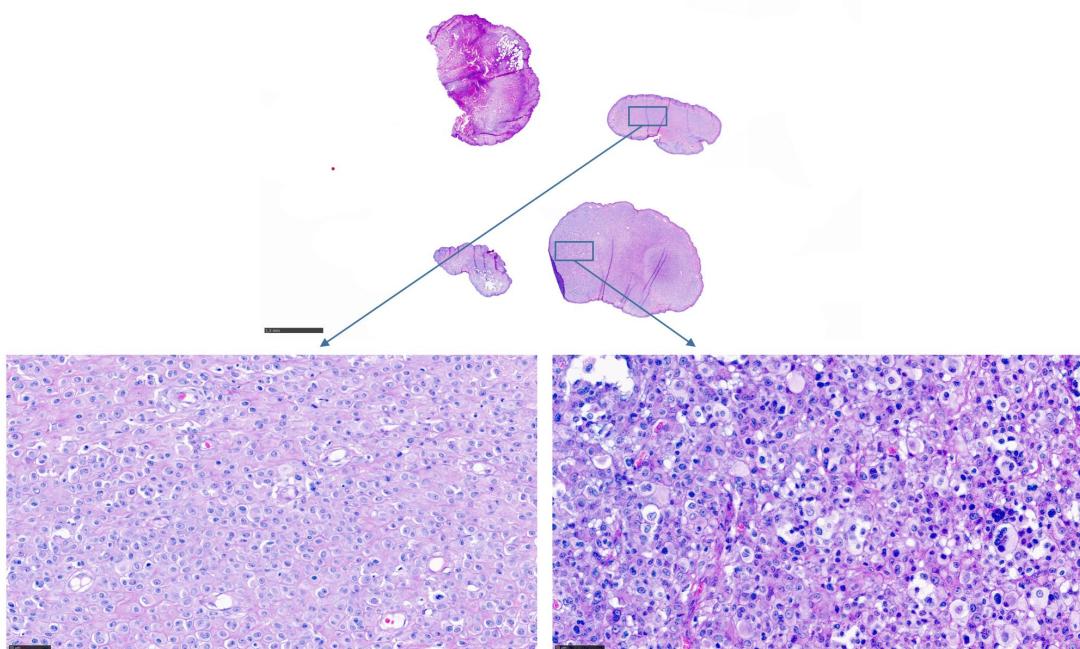


Abb. 2: Zytologische Unterschiede in den zwei BAP1-inaktivierten Melanozytomen. Der Tumor rechts unten (vom Ohrläppchen) zeigt eine erhöhte Zelldichte und Kampleomorphie sowie große hyperchromatische Zellkerne und multinukleäre Zellen, die Touton-Riesenzellen ähneln.



Multiple BAP1-inaktivierte Melanozytome (BIM)

Stephan A. Braun

Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster (UKM)

Anamnese

Ein 55-jähriger Patient stellte sich bei seinem Hautarzt mit einer kosmetisch störenden, gestielten Papel am rechten Ohrläppchen vor. Diese Läsion sowie drei weitere Tumoren am Stamm wurden oberflächlich abgetragen und als Sammelpräparat eingeschickt.

Klinischer Befund

Bei dem Patienten fanden sich wenige, über das gesamte Integument verteilte, flache, rötlich-bräunliche, vereinzelt livid-erythematöse Papeln (Abb. 1).

Histologischer Befund

Zur Darstellung kommt ein Sammelpräparat mit vier oberflächlich abgetragenen Tumoren mit dermalen Melanozytenproliferaten. In allen Tumoren fanden sich Populationen aus größeren, epitheloiden Melanozyten mit reichlich eosinophilem Zytoplasma, gut definierten Zytoplasmagrenzen und prominenten Zellkernen mit Nukleolus (Abb. 2). In der größten Läsion vom Ohrläppchen waren die Zellen teilweise deutlich dichter gedrängt stehend mit teils schaumigem Zytoplasma und Ausbildung von multinukleären Riesenzellen. Ferner zeigte sich eine deutlichere Kernpleomorphie und mehr Zellen wiesen große, hyperchromatische Zellkerne auf. Immunhistochemisch war die p16-Expression in diesem Tumor im Vergleich zu den anderen unregelmäßig verteilt und zeigte auch einen Verlust in größeren Abschnitten. Zusätzlich wurde PRAME nur in diesem Tumor in über 75% der Zellen nuklear exprimiert. In der Ki-67-Färbung zeigte sich eine Proliferationsrate von 1-3%, bei den anderen Tumoren fanden sich nur ganz vereinzelt positive Zellkerne.

Molekularpathologische Diagnostik

Durchgeführt wurde eine NGS-Analyse mit dem OncoDEEP®-Kit an dem Tumor vom Ohrläppchen (Tumorgehalt 70%). Im BAP1 Gen fand sich eine Deletion mit Funktionsverlust (c.376_377del; p.Ser126Glnfs*16, 86%) sowie eine LOH des anderen Allels. Zusätzlich zeigte sich eine klassische BRAF-Mutation (c.1799T>A; p.Val600Glu, 43%). (Die Analyse erfolgte über das Institut für Pathologie des UKMs, Prof. Wardemann, Prof. Hartmann)

Kommentar

Durch die typische Zytologie (große epithelioide, zytoplasmareiche Melanozyten mit gut-definierten Zellgrenzen und zentral gelegenen größeren Zellkernen mit prominenten Nucleolus) kann bei dem Patienten rein morphologisch die Diagnose multiple BAP1-inaktivierte Melanozytome (BIM) (=BAP1-inaktivierter melanozytärer Tumor; BAP1-inaktivierter Návus) gestellt werden. BIM entstehen typischerweise auf dem genetischen Hintergrund eines konventionellen melanozytären Návus (BRAF p.V600E-, NRAS-Mutationen oder seltener RAF1-Fusionen) durch einen zusätzlichen biallelischen Verlust des Tumorsuppressorgens BAP1. Im vorliegenden Fall zeigte der Patient eine inaktivierende Mutation des BAP1-Gens mit hoher Allelfrequenz (86%) bei zusätzlichem Verlust des



verbleibenden Wild Typ-BAP1-Allels. Diese Konstellation ist typisch für das autosomal-dominant vererbte BAP1-Tumorprädispositionssyndrom (TPDS) (OMIM #614327). Betroffene Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Aderhautmelanome, kutane Melanome, Mesotheliome, Cholangiokarzinome und Nierenzellkarzinome. Das Auftreten von multiplen BIM sowie eine Familienanamnese mit vielen Tumorerkrankungen machte das Vorliegen eines BAP1-TPDS auch bei unserem Patienten sehr wahrscheinlich. Wir vereinbarten eine genetische Beratung inkl. Keimbahnmutationsanalyse. Sollte sich ein Syndrom bestätigen wird ein regelmäßiges Tumorscreening (augenärztliche Untersuchungen, Sonographie/MRT Leber/Niere, Hautkrebsscreenings etc.) empfohlen.

Im vorliegenden Fall kam zudem die Frage auf, wie das biologische Verhalten des Tumors vom Ohrläppchen einzuschätzen ist. Der Tumor zeigte im Vergleich zu den anderen BIM eine deutlich höhere Zelldichte und Kernpleomorphie, einen partiellen p16-Expressionsverlust und eine kräftige PRAME-Expression. Auf Grund der zwei Mutationen in einem Onko- und Tumorsuppressorgen ordnet die aktuelle WHO-Klassifikation alle BIM bereits als melanozytäre Tumoren mit intermediärem Risiko ein. Unvollständig exzierte BIM sollten deshalb durch eine kleine Nachexzision vollständig entfernt werden. Es stellte sich die Frage, ob im vorliegenden Fall bereits ein Melanom in einem BIM vorliegt. Wir diskutierten den Tumor zusammen mit Arnaud de la Fouchardière, Lyon, der auf Grund der geringen Proliferationsrate von 1-3% kein Anhalt für ein Melanom sah. Seiner Erfahrung nach zeigen Melanome in BIM eine Proliferationsrate von > 30%. Wir klassifizierten den Tumor vom Ohrläppchen demnach als high-grade BIM und empfahlen eine kleine Nachexzision an der Shaveexzisionsstelle zur sicheren Gesamtentfernung möglicher Restanteile des Tumors.

Literatur

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skin tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023 [cited 2024 Feb 29]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 12). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64>.

Fall 20

Stephan A. Braun

Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

Klinische Angaben

- 55-jähriger Patient
- Vorstellung mit multiplen bräunlich-rötlichen Papeln, kosmetisch störend
- Vier Läsionen wurden oberflächlich abgetragen, vorliegend eine Sammelpräparat



Exemplarische Darstellung weiterer ähnlich aussehender Hautläsionen des Patienten