

Die Metamorphose des Epithelioma calcificans Malherbe

HORST WIEDERSBERG

Pathologisches Institut des Bezirkskrankenhauses Schwerin
(Prosektor: Dr. med. habil. G. Möbius)

Eingegangen am 16. Juni 1969

The Metamorphosis of the Epithelioma Calcificans Malherbe

Summary. Based on fifty cases, the metamorphosis of the epithelioma calcificans Malherbe was analyzed. That tumor is characterized by progressive and regressive changes that begin with the transformation of basal cells into "shadow" cells and end with ossification of the tumor. The stroma of the tumor is important in these changes. Quantitative analyses indicate that a relation exists between the quantity of epithelial components (basophilic cells, "shadow" cells) and the quantity of mesenchymal components (foreign-body granulomatous reaction, bone). The basophilic cells correspond to cells of the hair matrix. They may form structures that resemble normal hair follicles.

Zusammenfassung. An Hand einer Untersuchung von 50 Fällen des Epithelioma calcificans Malherbe wird die Metamorphose des Tumors analysiert. Sie ist durch progressive und regressive Veränderungen charakterisiert, beginnt mit der Umwandlung der basophilen Zellen in Schattenzellen und endet mit einer Verknöcherung des Tumors. Dabei wird dem Tumorstroma eine überragende Rolle zuerkannt. Bei quantitativer Analyse ergibt sich eine signifikante Beziehung zwischen der Menge der epithelialen Tumorteile (basophile Zellen, Schattenzellen) und der Menge der mesenchymalen Tumorteile (Fremdkörpergranulationsgewebe, Knochen). Die basophilen Zellen entsprechen Haarmatrixzellen. Sie können Strukturen ausbilden, die den normalen Haarfollikeln entsprechen.

Seit der Beschreibung der Ultrastruktur des Epithelioma calcificans Malherbe durch Gavran (1965) und Hashimoto u. Mitarb. (1966) ist es ruhig geworden um die Histogenese dieses Tumors. Die Auffassung von Lever (1958), nach der das Epithelioma calcificans Malherbe ein suborganoides Hamartom mit Haardifferenzierung darstellt, hatte sich elektronenoptisch bestätigt. Daher rechtfertigt sich eine erneute Bearbeitung des Tumors aus der Dynamik seiner Metamorphose und der Frage nach der Korrelation seiner einzelnen biologischen Merkmale zueinander.

Material und Methode

50 Malherbesche Epitheliome aus dem Eingangsmaterial der Jahre 1960—1968 wurden makroskopisch beschrieben, entkalkt und histologisch untersucht. Von jedem Tumor wurden mindestens 2, von den meisten mehrere Schnitte, in einzelnen Fällen Serienschnitte (Gefrier- und Paraffinschnitte, H.-E.- und v. Gieson-Färbungen) untersucht. Vom Restmaterial konnten in 25 Fällen fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen durchgeführt werden. Hierzu wurden Paraffinschnitte in Anlehnung an die Methoden von Stockinger, Bejdl, Hamperl und Flegel mit Acridinorange in einer Verdünnung von 1:10000 in Michaelispuffer bei pH 4 1 min lang und bei pH 5 3 min lang fluorochromiert, kurz in Alkohol entwässert, getrocknet und anschließend mit der Fluoresceinrichtung des VEB Carl-Zeiss Jena HBO 200 durchmustert.

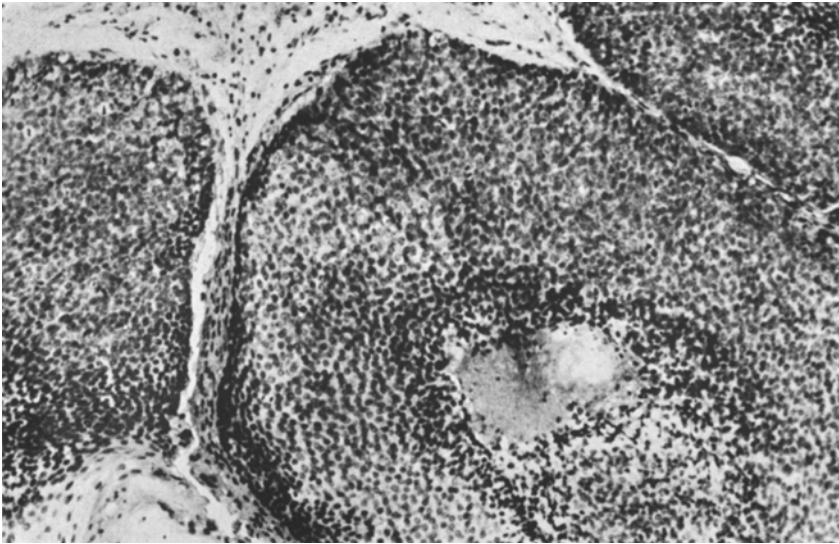


Abb. 1. Hirnwundungsartig angeordnete basophile Zellen. H.E. 40×

Ergebnisse

Über die klinischen und lichtmikroskopischen Befunde sowie die statistischen Ergebnisse wird anderenorts im einzelnen berichtet werden. Hier interessiert nur die Metamorphose des Epithelioma calcificans Malherbe. Je nach dem Entwicklungsstadium sind histologisch folgende Zell- und Gewebsarten zu beobachten:

1. Basophile Zellen (Abb. 1), die hirnwundungsartig angeordnet sind.
2. Übergangszellen (Abb. 2), die ihre Basophilie verlieren und deren Kerne allmählich verdämmern.
3. Schattenzellen (Abb. 3) mit blassem eosinophilem Cytoplasma und optisch leeren Zentren in der Größe der Zellkerne.
4. Haarfollikelartige Strukturen (Abb. 4), die den Serienschnitten nach zu urteilen strangartig sind und zentrale Verhornungszonen aufweisen.
5. Das Stroma, das bei Tumoren mit Überwiegen der basophilen Zellen locker, faserarm und gemischtzellig infiltriert ist, bei Überwiegen der Schattenzellen faserreicher wird und entweder hyalinisiert, also inaktiv wird, oder eine mehr oder weniger lebhaftere Fremdkörperreaktion aufweist, also aktiv an der Tumorumwandlung teilnimmt.
6. Die feingranuläre intracelluläre Verkalkung, die in den Übergangszellen beginnt und am stärksten in den Schattenzellzonen ist.
7. Eine Verknöcherung, die den Tumor herdförmig, aber auch vollständig erfassen kann (Abb. 5). Zwischen den Knochenbälkchen können blutbildendes Mark und plurivacuoläres Fettgewebe auftreten.

Die *fluoreszenzmikroskopische Untersuchung* erbrachte eine weitgehende Analogie der Haarfollikelfluoreszenz normaler Vergleichshaut und der haarfollikelartigen Tumorstrukturen. Die beiden Wurzelscheiden und deren Äquivalente

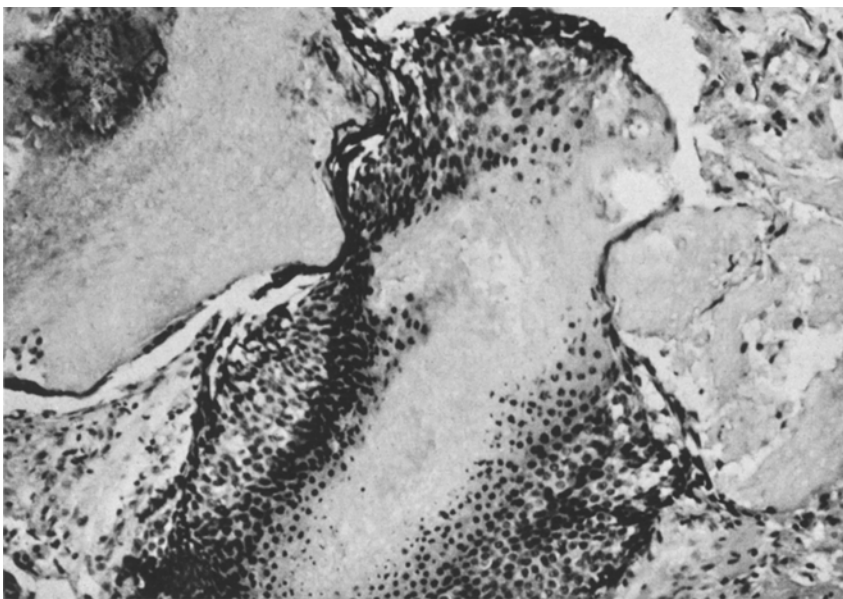


Abb. 2. Übergang basophiler Zellen in Schattenzellen. H.E. $40\times$

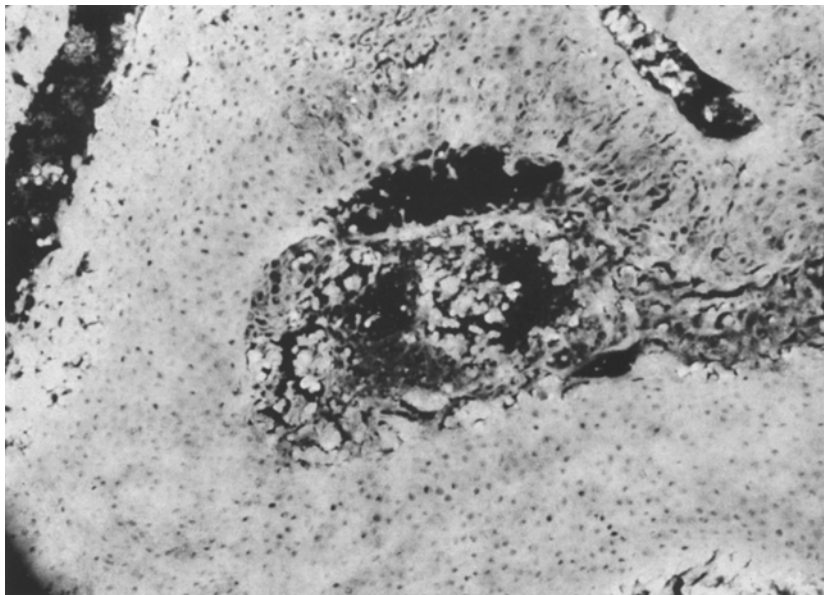


Abb. 3. Schattenzellen. Acridinorange-Fluoreszenz. $40\times$

im Tumor fluorescieren gelb-braun und die Marksubstanz in beiden Fällen leuchtend gelb-grün. Die leuchtende Fluoreszenz zentraler Abschnitte der haarfollikelartigen Tumorstukturen dürfte durch Trichohyalin granula hervorgerufen werden. Mit der Fluoreszenztechnik ist eine ausgezeichnete Darstellung der baso-

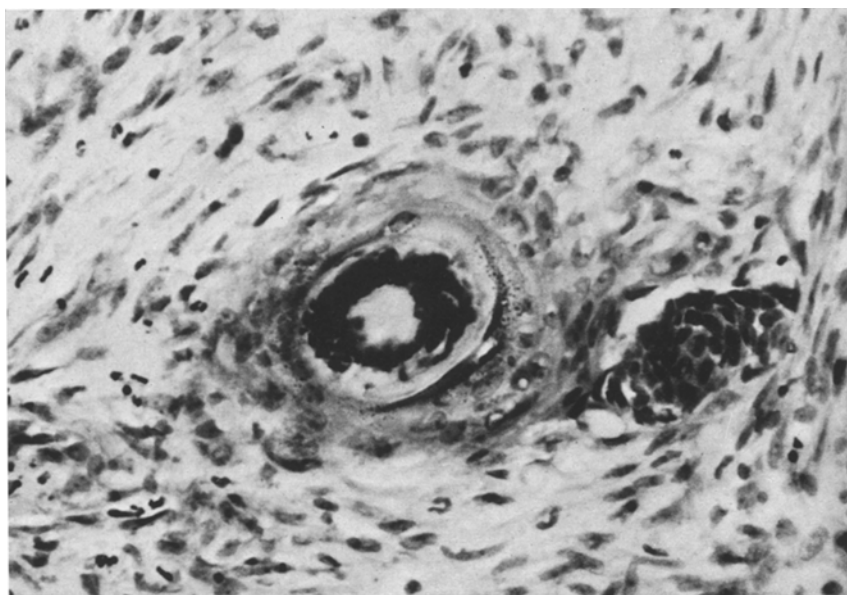


Abb. 4. Haarfollikelartige Strukturen. H.E. 80×

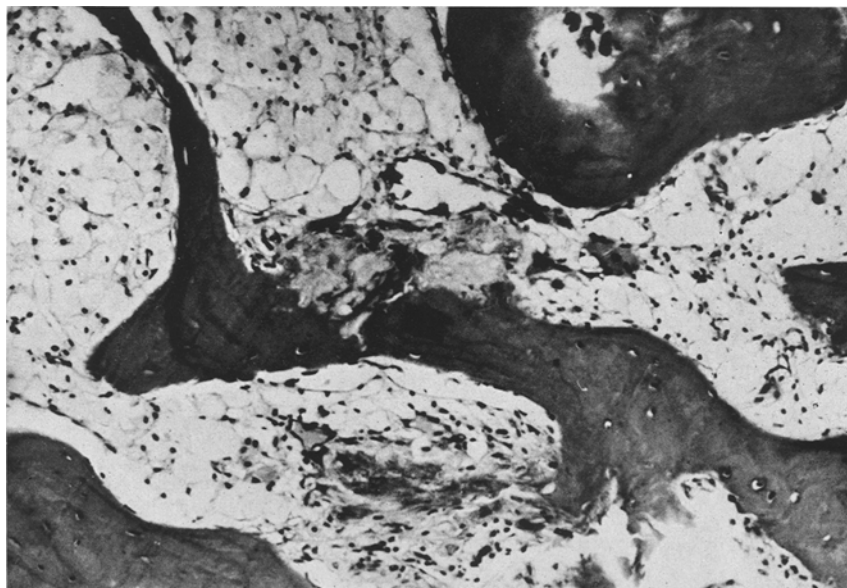


Abb. 5. Verknöcherung als Endstadium der Tumormetamorphose. v. Gieson 40×

philen Zellen zu erreichen, die sich mit rötlicher Fluoreszenz gegen die grünlichen Schattenzellen abheben. Die Übergangszellen fluorescieren von rosa in Nachbarschaft der basophilen Zellen über gelb nach grün in Nachbarschaft der Schattenzellen.

Diskussion

Die Metamorphose des Epithelioma calcificans Malherbe beginnt mit der Umwandlung der basophilen Zellen in die Schattenzellen. In der Interpretation dieses Vorganges scheiden sich die Geister. Die Schattenzellen galten jahrzehntelang als nekrotische Zellen, der Tumor heißt deshalb noch heute nekrotisierendes und verkalkendes Epitheliom. Aus allgemeinpathologischer Sicht ist jedoch der Übergang der basophilen Zellen in die Schattenzellen keine Nekrose. Das wollten Fevre u. Mitarb. (1938) mit dem Begriff der Mumifikation ausdrücken, eine Vorstellung, die später von King; Layani und Bengui; Michon u. Mitarb. übernommen wurde. Yosikawa sah im Vorgang der Schattenzellbildung eine hyaline Degeneration. Willis bezeichnet die gesamte Metamorphose des Tumors als Degeneration. Denecke sowie Schuermann nahmen als Ursache regressiver Veränderungen eine Endarteriitis der Tumorgefäße an. Auch Weber vermutet eine Drosselung der Blutzufuhr, ohne aber dafür morphologische Beweise anführen zu können. Erst die elektronenoptischen Befunde belegen eindeutig, daß in den Schattenzellen noch Zellorganellen wie Mitochondrien sichtbar sind, aus deren Struktur noch eine Funktion erschlossen werden darf. Es dürfte sich demnach bei der „Mumifizierung“ um einen allmählichen Absterbevorgang handeln, der seinem Wesen nach der parakeratotischen Verhornung ähnelt, mit der schon Frey (1920) die Schattenzellbildung verglich.

Puente-Duany hält die Schattenzellbildung nicht für eine Nekrosequelle, sondern sieht darin einen anabiotischen progressiven (Keratinisierungs-)Prozeß der basophilen Zellen. Dieser Auffassung sind auch Turhan und Krainer; Lever; Highmann und Ogden; Beck; Bingul u. Mitarb.; Gottron und Nikolowski; Herzberg.

Es stehen sich also zwei Meinungen gegenüber: 1. Die Schattenzellen sind das Ergebnis regressiver Veränderungen; 2. die Schattenzellen sind das Produkt einer aktiven Leistung und anabiotischen Umformung der basophilen Zellen. Die Bildung haarfollikelartiger Strukturen unterstreicht die Meinung der zweiten Gruppe. Die unterschiedlichen Auffassungen lassen sich dadurch einander nähern, daß wir uns den Vorgang der Schattenzellbildung als das Ergebnis einer aktiven Zelleistung vorstellen, an den sich später regressive Veränderungen anschließen. Dafür spricht die allmähliche Zunahme der *Verkalkung* von der Übergangszone bis in die inneren Schichten der Schattenzellbänder. Zwar setzt die Verkalkung in Form kleinster intracellulärer Kalkgranula bereits in den Übergangszellen ein, ist aber erst in den Schattenzellen voll ausgeprägt. Die Verkalkung im bindegewebigen Stroma tritt stark zurück. Nur Nicholson war der Auffassung, daß die Verkalkung nach Absterben des Tumorepithels vom Granulationsgewebe ausgehe, eine Ansicht, die wohl für die Knochenbildung, kaum aber für die Verkalkung zutreffen dürfte. Die meisten Untersucher nehmen eine dystrophische Verkalkung als Folge regressiver Veränderungen der basophilen Zellen bzw. Schattenzellen an.

Am Ende der Metamorphose steht die *Verknöcherung*. Sie beginnt zunächst herdförmig, kann aber im Endstadium den gesamten Tumor erfassen. Die Verknöcherungsgebiete liegen meist in unmittelbarer Nachbarschaft der Schattenzellbänder. Knochenumbauvorgänge finden sich vorwiegend dort, wo die celluläre Fremdkörperreaktion des aktivierten Stroma an die Schattenzellbänder angrenzt,

diese abbaut und durch einen primitiven Knochen ersetzt. Nach weiteren Umbauvorgängen entsteht über einem lamellären Knochen schließlich spongioser Knochen, dessen Bälkchen Markräume mit plurivacuolärem Fettgewebe und blutbildendem Mark umschließen können. Unter die formale Pathogenese der Verknöcherung im Epithelioma calcificans Malherbe ist viel diskutiert worden. Einigkeit besteht in der Annahme, daß sich die Osteoblasten aus dem infolge der Fremdkörperreaktion hoch aktiviertem Stroma des Tumors ableiten (Beck; Herzberg; Denecke; Strassberg; Langer und Baum; Nicholson; Henzi; Bilke). Uneinigkeit herrscht hinsichtlich der Bedeutung der Schattenzellen für die Knochenbildung. Aupaix und Flevez sind der Auffassung, daß zumindest ein Teil des Knochens durch direkte osteocytaire Umwandlung der Schattenzellen entsteht. Auch Gans und Steigleder beschreiben die Verknöcherung sowohl im epithelialen Anteil als auch im Stroma. Beck dagegen bezweifelt die direkte Umwandlung des Epithels in Knochen. Wir nehmen mit Langer und Baum an, daß die Schattenzellen lediglich eine Induktionswirkung auf das Bindegewebe ausüben, wobei der hohe Kalkgehalt der Schattenzellen eine Rolle spielen mag.

Die *Metamorphose* bzw. das Verhältnis der einzelnen Zell- und Gewebsarten *quantitativ zu fassen*, wurde bisher nicht versucht. Lediglich Weinstein u. Mitarb. sowie Lever und Griesemer hatten den Eindruck einer umgekehrten Proportionalität von Verkalkung und Zahl der basophilen Zellen. Wir haben uns bemüht, die Beziehungen zwischen Gehalt an basophilen Zellen und Schattenzellen einerseits und Verkalkung, Verknöcherung und Fremdkörperreaktion des Bindegewebes andererseits statistisch zu erfassen. In der Tabelle haben wir die Befunde entsprechend geordnet. Mit der Abnahme der basophilen Zellen bzw. mit der Zunahme der Schattenzellen nehmen Verkalkung, Fremdkörperreaktion und Verknöcherung signifikant zu. Die Signifikanz wurde für jede Beziehung mit einer $m \times n$ -Tafel überprüft (Cavalli-Sforza).

Tabelle. Beziehungen zwischen epithelialen und mesenchymalen Tumoranteilen

Histologisches Hauptmerkmal	Fallzahl	Verkalkung				Verknöcherung			Fremdkörperreaktion			
		a	b	c	d	a	b	c	a	b	c	d
Überwiegend basophile Zellen	7	7	—	—	—	7	—	—	4	3	—	—
Überwiegend Schattenzellen	22	6	7	9	—	22	—	—	—	6	7	9
nur Schattenzellen	21	3	4	7	7	13	3	5	2	2	7	10

a=fehlt, b=schwach, c=mittelstark, d=stark.

Die quantitative Metamorphose beginnt mit der Umwandlung der basophilen Zellen in Schattenzellen und endet mit einer völligen Verkalkung und Verknöcherung des Tumors. Die Bildung der Schattenzellen und der haarfollikelartigen Strukturen stellt dabei zunächst die progressive Phase der Tumorentwicklung dar, an die sich bald regressive Veränderung wie Verkalkung und Nekrobiose anschließen. Das weitere Schicksal des Tumors wird durch die besondere Reak-

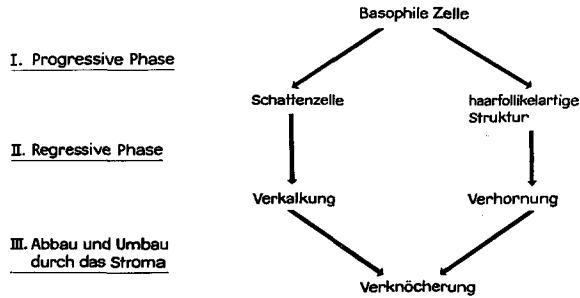


Abb. 6. Schematische Darstellung der Metamorphose des Epithelioma calcificans Malherbe

tionsweise des Stroma bestimmt, das über ein Fremdkörpergranulationsgewebe die Schattenzellen abbaut und durch ein Knochengewebe ersetzt. Die haarfollikelartigen Strukturen verhornen; sie sind später noch als runde Herde inmitten der Schattenzellbänder nachweisbar, werden ebenfalls durch das Fremdkörpergranulationsgewebe abgebaut und im verknöcherten Tumor vergeblich gesucht. Die Abb. 6 faßt den Gestaltwandel des Tumors noch einmal schematisch zusammen.

Ursache und Zeitpunkt des Überganges in die regressive Phase der Metamorphose lassen sich morphologisch allein nicht fassen; jedenfalls findet sich histologisch kein Anhalt für Blutgefäßveränderungen als Ursache der regressiven Metamorphose. So bleibt letztlich die kausale Pathogenese des spontanen Gestaltwandels offen, was ganz allgemein für gut- und bösartige Tumoren gilt (Möbius).

Literatur

- Aupaix, P., Fievez, F.: L'ossification dans le épithélioma calcifiés de Malherbe. Bull. Soc. franc. Derm. Syph. **71**, 257—259 (1964).
- Beck, S. C.: Das verkalkte Epitheliom. In: Jadassohn, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 12, S. 468—473. Berlin: Springer 1933.
- Bejdl, W.: Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen der menschlichen Haut mit pH abgestuften Farblösungen. Mikroskopie **5**, 83—89 (1950).
- Bilke, D.: Über verkalkte Epitheliome der Haut und Verknöcherung darin. Virchows Arch. path. Anat. **236**, 177—190 (1922).
- Bingul, O., Graham, J. H., Helwig, E. B.: Pilomatrixoma (calcifying epithelioma) in children. Pediatrics **30**, 233—240 (1962).
- Cavalli-Sforza, L.: Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. Jena: Fischer 1969.
- Denecke, G.: Beitrag zur Kenntnis der verkalkten Epitheliome. Inaug.-Diss. Göttingen 1893.
- Fevre, W. F., Huguenin, R., Paiz, V.: Les épithéliomas momifiés ou calcifiés de la peau. Bull. Ass. franç. Cancer **27**, 355—361 (1938).
- Flegel, H.: Die Fluoreszenz und Fluorochromierung der normalen Haut. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **194**, 136—151 (1952).
- Frey, E. K.: Das Psammokarzinom der Haut mit besonderer Berücksichtigung seiner Verkalkung. Frankfurt. Z. Path. **24**, 497—514 (1920).
- Gans, O., Steigleder, G. K.: Histologie der Hautkrankheiten. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- Gavran, M. H.: Ultrastrukture of pilomatrixoma (calcifying epithelioma). Cancer (Philad.) **18**, 1445—1456 (1965).

- Gotttron, H. A., Nikolowski, W.: Tumoren der Haut. In: Gotttron, H. A., und W. Schönfeld, Handbuch der Dermatologie und Venerologie, Bd. IV, S. 387—391. Stuttgart: Thieme 1960.
- Hamperl, H.: Die Fluoreszenzmikroskopie menschlicher Gewebe. Virchows Arch. path. Anat. **292**, 1 (1934).
- Hashimoto, K., Nelson, R. G., Lever, W. F.: Calcifying epithelioma of Malherbe. J. invest. Derm. **46**, 391—408 (1966).
- Henzi, G.: Über Verknöcherung in verkalkten Epitheliomen. Frankfurt. Z. Path. **15**, 20 (1914).
- Herzberg, J. J.: Epithélioma calcifié de Malherbe. Z. Haut- u. Geschl.-Kr. **22**, 78 (1957).
- Highmann, B., Ogden, G. E.: Calcified epithelioma. Arch. Path. **37**, 169 (1944).
- King, S. L.: Mummified epidermal cysts (so-called "calcified epitheliomas"). Amer. J. Path. **23**, 29—37 (1947).
- Langer, E., Baum, E.: Über das calcifizierende und ossifizierende Epitheliom der Haut. Hautarzt **6**, 217 (1955).
- Layani, F., Bengui, A.: Epithelioma momifié chez une jeune fille de 15 ans. Rev. Rhum. **22**, 831—835 (1955).
- Lever, W. F.: Histopathologie der Haut. Stuttgart: Fischer 1958.
- Griesemer, R. D.: Calcified epithelioma of Malherbe. Arch. Derm. **59**, 506 (1949).
- Michon, P., Dornier, R., Larcen, A., Huriet, C., Peters, A.: Epithélioma momifié calcifiant de Malherbe. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **64**, 468—469 (1957).
- Möbius, G.: Spontaner und therapeutisch bedingter Gestaltwandel bösartiger Geschwülste. Beitr. modern. Ther. **5**, 23 (1963).
- Nicholson, G. W.: The formation of bone in a calcified epithelioma of the skin, with some remarks on metaplasia. J. Path. Bact. **21**, 287—304 (1916).
- Puente-Duany, N.: L'Epithéliome cornifiant calcifié de la peau (Tumor de Malherbe). Mikroskopie **7**, 400—404 (1952).
- Schuermann, H.: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen, S. 354. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1958.
- Stockinger, L.: Fluorochromierstudien an der Kopfhaut. Mikroskopie **5**, 79 (1950).
- Strassberg, M.: Über heterotope Knochenbildungen in der Haut. Virchows Arch. path. Anat. **203**, 131—157 (1911).
- Turhan, B., Krainer, L.: Bemerkungen über die sog. verkalkenden Epitheliome der Haut und ihre Genese. Dermatologica (Basel) **85**, 73—90 (1942).
- Weber, K.: Los epitheliomas calcificados de la piel. Bol. Soc. biol. (Chile) **27**, 99—107 (1952).
- Weinstein, J., Malkin, M., Chapman-Elmhurst, J.: Calcifying epithelioma Malherbe. Oral Surg. **16**, 179—186 (1963).
- Willis, R. A.: Pathology of tumors, p. 271. London: Butterworth & Co. 1953.
- Yosikawa, K.: Hihu-to-Hitunyo. Ref. in Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. **56**, 313 (1937).

Dr. H. Wiedersberg
 Pathologisches Institut des
 Bezirkskrankenhauses Schwerin
 DDR-27 Schwerin, Werderstraße 30