

Kutane Ablagerungsdermatosen – die Haut als Abfalleimer? Was muss der Kliniker wissen?

Cutaneous Deposition Disorders – What’s Important for the Clinician?

Autoren

C. S. L. Müller, B. Güvenc, T. Vogt, C. Pföhler

Institut

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-107740>
 Akt Dermatol 2016; 42: 79–89
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

**Priv.-Doz. Dr. med.
 Cornelia S. L. Müller**
 Klinik für Dermatologie,
 Venerologie und Allergologie
 Universitätsklinikum
 des Saarlandes
 Kirrberger Straße
 66424 Homburg/Saar
cornelia.mueller@uks.eu

Zusammenfassung

▼
 Unter Ablagerungsdermatosen versteht man eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren Gemeinsamkeit die Ablagerung endogener oder exogener Substanzen in der Dermis oder Subkutis ist. Oft liefern kutane Ablagerungen bei systemischen Erkrankungen einen entscheidenden diagnostischen Hinweis für den behandelnden Kliniker. Im folgenden Review wird eine Übersicht der Ablagerungsdermatosen anhand ihrer Einteilung, Klinik und Histopathologie erstellt.

Einführung

▼
 Ablagerungsdermatosen sind eine heterogene Gruppe ätiologisch nicht verwandter Erkrankungen, die durch die Ablagerung endogener oder auch exogener Substanzen in der Dermis oder Subkutis definiert sind. *Per definitionem* handelt es sich bei Ablagerungssubstanzen um keine normalen Bestandteile der Haut. Die altbewährte ätiologisch orientierte Klassifikation erfolgt anhand des Ursprungs in endogene oder exogene Stoffe. Die erste Gruppe beinhaltet körpereigene Abbauprodukte wie Kalzium, Urate, Oxalate oder fehlerhaft gebildete Stoffwechselprodukte wie z.B. Amyloid. Die exogene Gruppe bezieht sich auf Materialien, die die Haut von außen penetrieren, z.B. Farbpartikel aus Tätowierungen, kosmetische Füllstoffe, Implantate oder traumatisch in die Haut eingebrachte Schmutzpartikel. Eine modernere Klassifizierung der Ablagerungsdermatosen wurde in der Arbeit von Molina-Ruiz et al. vorgeschlagen, hierbei werden 5 distinkte Gruppen von abgelagerten Substanzen definiert, auf deren Basis dieser Artikel verfasst wurde [1] und welche in vereinfachter Form in **Tab. 1** aufgezählt sind.

Was sind Gründe dafür, dass Ablagerungsdermatosen ein echtes Stiefkind der Dermatologie sind? Zum einen bestehen eine unübersichtliche

Nomenklatur und Klassifizierung dieser Erkrankungen, die sich aus der o.g. Heterogenität erklären. Somit wird die Thematik für den klinischen Alltag unübersichtlich. Zum anderen sind mit Ablagerungsdermatosen oft auch komplexe ätiopathogenetisch relevante Stoffwechsellvorgänge (Porphyrien, Amyloidosen, Fettstoffwechsel, Sphingolipidstoffwechsel etc.) assoziiert. Nicht zu vernachlässigen ist aber auch die Tatsache, dass jedwede Ablagerungsdermatose im dermatologischen Alltag selten ist und daher diese Erkrankungen und o.g. notwendiges Hintergrundwissen oft in Vergessenheit geraten können.

Ziel dieses Übersichtsartikels soll es vorrangig sein, die diagnostischen Sinne (wieder) zu schärfen und didaktisch strukturiert das darzustellen, was als Basisgerüst im täglichen Umgang mit Ablagerungsdermatosen parat stehen muss. Zudem soll ein Blick auf die Rolle des Histopathologen bei diesen Erkrankungen geworfen werden.

Wie kann man die wichtigsten Ablagerungsdermatosen für den klinischen Alltag sinnvoll einteilen und warum sollte der praktisch tätige Dermatologe diese Erkrankungen kennen (Tab. 2)?

Ablagerungen in der Haut sind meist klinisch leicht auszumachen: Visuell erkennbare Farbänderungen („gelblich“, „porzellanfarben“, u. a.) und auch tastbare Substanzvermehrungen mit unterschiedlichen Qualitäten an Tastbefunden (derb, hart, prall-elastisch, weich, gummiartig, u. v. m.) lenken den initialen Verdacht auf eine Akkumulation von Substanzen in der Haut, die vom Normalzustand abweicht. Eine ergänzende umfassende und intensiviertere Anamnese des Patienten einschließlich der Erfassung seiner Dauermedikation, stattgehabten ästhetischen Behandlungen und internistischen Komorbiditäten ergänzen den Hautbefund.

Im klinischen Alltag spielen Ablagerungsdermatosen als Indikatoren für systemische Stoffwechselstörungen eine entscheidende Rolle. Sie können Hinweise für metabolische Defekte in hormo-

Tab. 1 Vereinfachte Übersicht über die aktuelle Klassifikation der kutanen Ablagerungserkrankungen.

Kalziumsalze, Knochen, Knorpel
– Calcinosis cutis
– Knorpelläsionen der Haut
– kutane Ossifikation
Hyaline Depositionen
– Gicht
– Amyloidose, Immunglobulinablagerungen
– Porphyrin
– Lipoidproteinose
– Kolloidmilium
– andere (hyaline Angiopathie etc.)
Pigmente, Schwermetalle, Arzneistoff-Pigmente
– Ochronose
– Hämosiderin/Hämochromatose
– Tattoos
– Schwermetallablagerungen: Silber, Gold, Quecksilber etc.
– Medikamente: Antimalariamittel, Phenothiazine, Tetrazykline etc.
Kutane Implantate
– Paraffin, Silikon, Bioplastique etc.
Verschiedene
– Oxalate, Fiberglas, Myospherulosis etc.

nellen und enzymatischen Prozessen liefern. Oft kann dabei die Hautmanifestation den systemischen Symptomen vorausgehen, sodass ihnen in der Diagnosestellung eine besondere klinische Relevanz zuteil wird [2, 3].

Ziel der fachdermatologischen Diagnostik und Therapie muss es also sein, häufigere Ablagerungsdermatosen zu erkennen, an seltene Ablagerungsdermatosen zu denken, sie vor dem Hintergrund der zugrunde liegenden Pathogenese zu werten und Indikatoren bedrohlicher Systemerkrankungen (Porphyrin, Amyloidosen, Fettstoffwechselstörungen, u. a.) zu diagnostizieren und eine weiterführende fachspezifische internistische Beurteilung einzuleiten.

Histopathologische Aspekte von Ablagerungsdermatosen

Sofern klinischerseits der Verdacht auf eine Ablagerungsdermatose gestellt wurde, sollte dies mittels Hautbiopsie verifiziert werden. Hierbei sind Essentials zu bedenken, um den Histopathologen in die Lage zu versetzen, eine korrekte, möglichst genaue Diagnose stellen zu können. Wichtig sind grundlegende

Angaben zu Hautbefund, Alter und Komorbidität des Patienten sowie die Äußerung der klinischen Verdachtsdiagnose auf dem Einsendeschein. Die histopathologische Diagnostik der diversen Ablagerungen in der Haut ist für den Histopathologen gelegentlich eine große Herausforderung, was oft daher rührt, dass sich Fremdsbstanz im Prozess der routinemäßigen Formalinfixierung aus der Biopsie lösen und später morphologisch nicht mehr erkennbar sind (Uratkristalle, Fette) bzw. müssen spezifische Sonderfärbungen angefertigt werden, um die histogenetische Herkunft der abgelagerten Substanzen zu klären (van-Kossa-Färbung zum Nachweis von Kalziumsalzen, Kongorotfärbung zum Nachweis von Amyloid). Typischerweise sind die Uratkristalle im Rahmen einer tophösen Gicht sowohl wasser- als auch formalinlöslich und es bedarf korrekterweise einer Fixation dieses Gewebes in Alkohol. Bei entsprechendem Verdacht besteht jedoch für den Histopathologen auch die Möglichkeit, Uratkristalle am formalinfixierten Gewebe durch Verwendung ungefärbter, mit Deckgläschen versehener dicker Paraffinschnitte nachzuweisen [4]. Auch die Anwendung der Polarisationsoptik kann helfen, um doppelbrechende Kristalle nachzuweisen. Beim Verdacht einer generalisierten Amyloidose wird nach wie vor eine tiefe Rektum-Biopsie (mit Submukosa) empfohlen [5].

Kalziumsalze, Knochen, Knorpel – „Leitbefund: harte Ablagerungen“

▼ Kutane Kalzifizierung (Calcinosis cutis)

Kalzium hat mannigfaltige physiologische Funktionen, wie z. B. Signalleitung oder Muskelaktion. In der Haut gehören dazu auch der Einfluss auf die Keratinozytenproliferation, -differenzierung und -zelladhäsion. Das Kalzium unterliegt daher strengen Regulationsmechanismen durch Parathormon und Calcitriol. Wenn Störungen auftreten, kann dies zur Ablagerung von unlöslichen Kalziumsalzen in Dermis und Subkutis führen. Hierbei unterscheidet man nach historischer Klassifikation vier Untergruppen der kutanen Kalzifizierungen: die dystrophische, die metastatische, die idiopathische und die iatrogene Calcinosis [6].

Dystrophische Kalzifizierung

Diese häufigste Form der kutanen Kalzifizierung kommt in lokal geschädigtem oder erkranktem Gewebe vor, ohne dass eine Störung des Serum-Kalzium-Phosphatpiegels vorliegt. Dabei unterscheidet man die generalisierte Form (Calcinosis universalis) von der umschriebenen Form (Calcinosis circumscripta). Letztere tritt häufiger auf und kann in entzündlich verändertem Gewebe, z. B.

Tab. 2 Welche Zusammenhänge muss der Kliniker erkennen und wissen, ohne sich in Detailwissen zu verlieren?

Leitsymptom für den Arzt	Erkrankungen, an die ich dann denken muss	Wie wahrscheinlich ist es, dass mir das begegnet?	Warum ist es für den Patienten so wichtig, dass ich daran denke?
„harte Ablagerungen“	Calcinosis cutis, Ossifikationen und kartilaginäre Ablagerungen	häufig	breites Spektrum von völlig harmlos über ästhetisch störend bis hin zu lebensbedrohlichen Formen
„Klassiker“	Amyloidose Porphyrin Gicht	selten selten vergleichsweise häufig	möglicher Indikator für vital bedrohliche Verläufe Blickdiagnose führt direkt zur notwendigen medikamentösen und alimentären Therapie
„Verfärbung“ der Haut	Medikamentennebenwirkungen, Schwermetallexposition	immer mal wieder auftretend	ästhetisch störend, wenngleich harmlos
„Ästhetikfolgen“	Fillergranulome, Tätowierungen und Tätowierungsreaktionen	sehr häufig und immer häufiger	massiv ästhetisch störend, bedrohlich bei Konsekutiverkrankungen (Infektionen, o. Ä.)

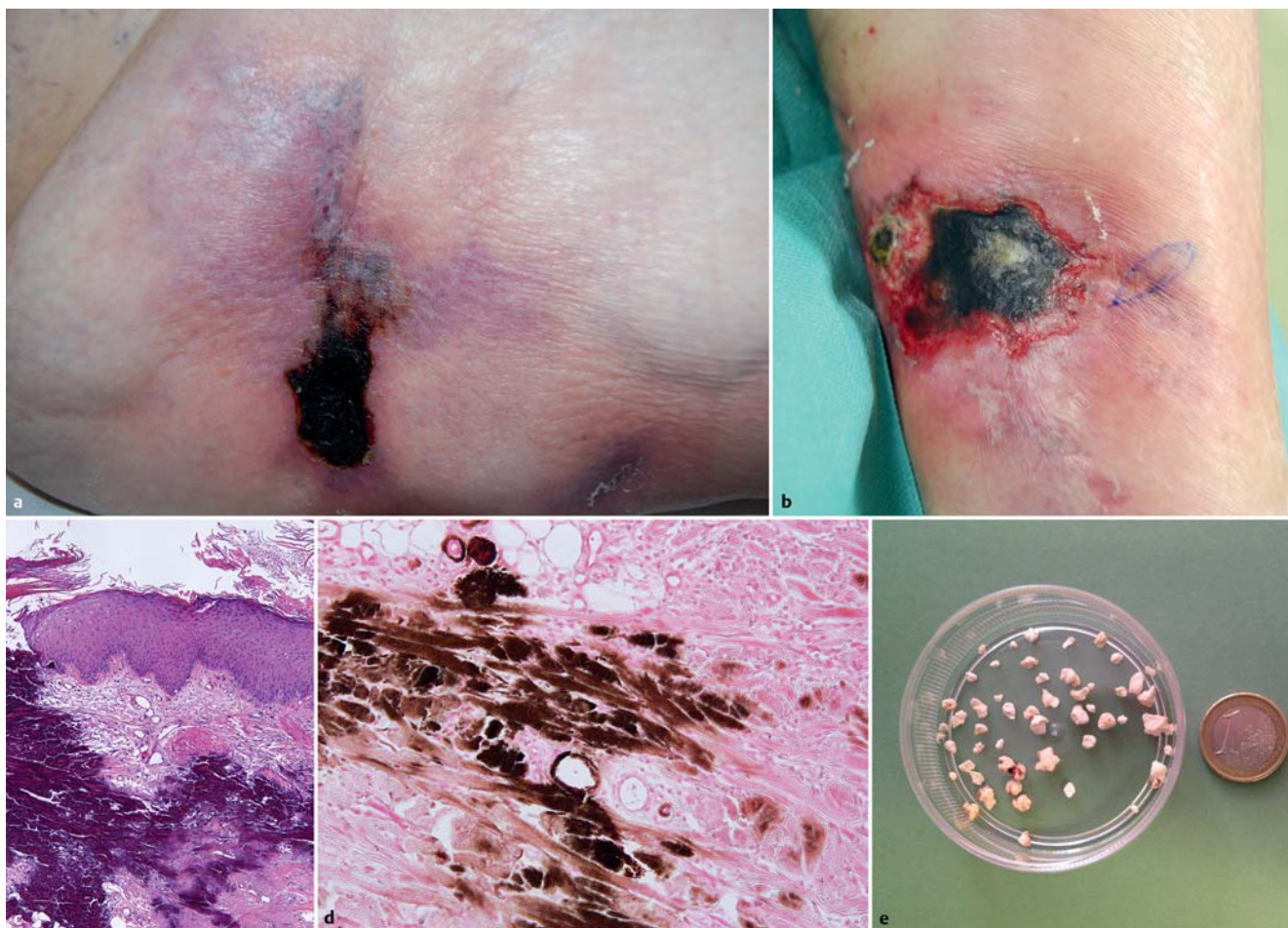


Abb. 1 a, b Typische klinische Präsentation einer Kalziphylaxie mit zentraler Nekrose und umliegendem blitzfigurenartigem Erythem. c Massive dermale Kalkablagerungen (HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung). d Van-Kossa-Färbung (200-fache Vergrößerung): Die Kalkablagerungen lassen sich mittels van-Kossa-Färbung braun-schwarzlich darstellen. e Krümelig hartes Exprimat aus den Fingerkuppen einer Patientin mit CREST-Syndrom, welches sich spontan entleert.

nach Traumen, in Aknenarben, chronisch-entzündlichen Infiltraten, Stauungszulzera, Granulomen, Infektionen, malignen oder benignen Neoplasmen (hier besonders in Pilomatrixomen), beobachtet werden [2, 3]. Gehäuft finden sich akrale Kalziumablagerungen bei der systemischen Sklerodermie und dem CREST-Syndrom. Die Kalzifizierungen an den Fingern führen immer wieder zu perforierenden Ulzerationen, aus denen sich krümeliges Substrat exprimieren lässt. Dies entspricht Kalksalzen und wird von den Patienten gelegentlich mit in die Sprechstunde gebracht (● **Abb. 1 e**).

Deren Vorkommen bei systemischem Lupus erythematoses, Ehler-Danlos-Syndrom, Pseudoxanthoma elasticum und der Porphyria cutanea tarda ist beschrieben [7–9]. Die generalisierte Form hingegen wird am häufigsten bei der kindlichen Dermatomyositis beobachtet [6].

Ferner kann die dystrophische Kalzifizierung bei pankreatischer Pannikulitis und Lupus-Pannikulitis vorkommen [1].

Metastatische Kalzifizierung

Die Calcinosis metastatica (syn. metabolica) tritt infolge einer Störung im Kalzium- und/oder Phosphatstoffwechsel auf. Die Ablagerungen sind dabei oft periartikulär betont beugeseitig lokalisiert und regredient nach Normalisierung des Serum-Kalzium-Phosphat-Spiegels. Ursächlich können diverse Erkrankungen sein, die mit einer Hyperkalzämie einhergehen, wie z. B. primärer oder

sekundärer Hyperparathyreoidismus, chronische Nierenerkrankungen, Vitamin D-Hypervitaminose, destruierende Knochenkrankungen einschließlich Knochenmetastasen, multiple Myelome, Sarkoidose und das Milch-Alkali-Syndrom, das durch eine übermäßige orale Kalziumzufuhr gekennzeichnet ist [1].

Kalziphylaxie



Die Kalziphylaxie ist eine rasch progressive, lebensbedrohliche Erkrankung der kleinen bis mittelgroßen Blutgefäße, gekennzeichnet durch vaskuläre Verkalkung, Thrombose, kutane Ischämie und Nekrose. Die Kalziphylaxie tritt meist im Rahmen schwerer Nephropathien auf und wird vor allem bei dialysepflichtigen Patienten beobachtet [10]. Die Prognose ist schlecht, die Mortalität beträgt über 50%. Bei der kutanen Kalziphylaxie weisen die Patienten vor allem an den Extremitäten (distale Form), seltener am Stamm (proximale Form) schmerzhaft induzierte subkutane Plaques oder Knoten auf. Die überliegende Haut ist ischämisch oder infarziert und im weiteren Verlauf ulzeriert. Die Ulzera sind progressiv und häufig bizarre geformt, gehen mit starken Schmerzen einher und sind als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten (● **Abb. 1 a, b**). Die Diagnosestellung bedarf einer Korrelation zu entsprechenden klinischen Befunden. Zur Bestätigung der Diagnose ist eine histologische Begutachtung

einer tiefen Hautbiopsie unter Mitnahme des subkutanen Fettgewebes hilfreich. Differenzialdiagnostisch muss das akute Antiphospholipidsyndrom abgegrenzt werden: Dieses kann klinisch weitgehend identisch sein mit der kutanen Kalziphylaxie. Das Initialstadium einer systemischen nephrogenen Fibrose kann einer Kalziphylaxie ähneln. Laborchemisch finden sich Zeichen der chronischen Niereninsuffizienz (erhöhtes Kreatinin, renale Anämie usw.). Diese liefern wertvolle Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer Kalziphylaxie [11–13].

Histopathologische Merkmale der Kalziphylaxie

In der van-Kossa-Färbung finden sich gut erkennbare feingranuläre Kalkablagerungen im subkutanen Fettgewebe (früh), gelegentlich diskrete Thromben im oberen Gefäß-Plexus sowie vaskuläre und extravaskuläre Verkalkungen bis hin zu Verknöcherungen von Arteriolen in der Dermis und Subkutis. Thromben in sehr zahlreichen Blutgefäßen in der Dermis und Subkutis sowie ausgeprägte Erythrozytenextravasate, Nekrosen werden ebenfalls beobachtet (► **Abb. 1 c** und **d**).

Idiopathische Kalzifizierung

Diese Gruppe umfasst alle übrigen Kalkablagerungen, die nicht mit einer zugrunde liegenden Gewebeerkrankung oder Stoffwechselerkrankung assoziiert sind (► **Abb. 2**). Oft finden sich subepidermale kalzifizierende Knötchen unklarer Genese an den Ohren oder im Genital- (Skrotum, Penis, Vulva) und Brustbereich [1].

Iatrogene Kalzifizierung

Die Calcinosis cutis ist eine gut beschriebene Komplikation von Kalziumchlorid- oder Kalziumgluconat-Infusionen, die infolge einer Extravasation lokalisiert in Form von kalzifizierenden Noduli auftreten kann [14].

Histopathologische Merkmale der Calcinosis cutis

Bei der dystrophischen und metastatischen Calcinosis cutis lassen sich die Kalziumsalze in der HE-Färbung aufgrund ihrer intensiven Basophilie gut darstellen. Im Zweifelsfall können sie mit der van-Kossa-Silberfärbung schwarz angefärbt werden. Um größere Ablagerungen herum kann oft eine Fremdkörperreaktion neben Inflammation und Fibrose beobachtet werden. Bei der pankreatischen Pannikulitis finden sich die typischen Geister-Adipozyten, die infolge von Fettverseifung durch freigesetzte Pankreasenzyme entstehen. Dieser Prozess ist auch verantwortlich für die Kalziumablagerung im Zytoplasma dieser Geister-Fettzellen [1].

Kutane Ossifikation

Die selten vorkommende kutane Ossifikation (Osteoma cutis) ist gekennzeichnet durch die Bildung von Knochen in der Haut durch osteoblastische Organisation von Typ-I-Kollagenfasern. Die kutanen Ossifikationen werden entsprechend ihrer Entstehung in primäre und sekundäre Formen eingeteilt:

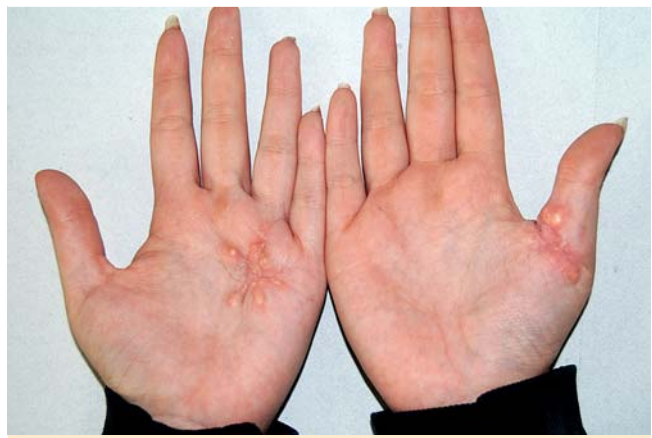


Abb. 2 Idiopathische und spontane Kalkablagerungen an beiden Palmae bei einer 25-jährigen Patientin ohne Störungen im Kalzium- und/oder Phosphatstoffwechsel. Die Narben bestehen seit einem Behandlungsversuch durch Exzision der Kalkdepositionen.

Primäre Ossifikation (Osteoma cutis)

Ca. 14% der Ossifikationen sind primärer Genese und entstehen definitionsgemäß in gesunder Haut unabhängig von vorhandenen oder präexistenten Hautveränderungen [9]. Sie können generalisiert oder auch lokalisiert auftreten. Dabei können sie idiopathisch oder im Rahmen von hereditären Störungen vorkommen.

Folgende Erkrankungen werden zur Gruppe der Osteomata cutis gezählt:

- ▶ Osteosis cutis multiplex (meist angeborene, multiple Osteome, bevorzugt im Gesicht vorkommend (► **Abb. 3 a**) [15])
- ▶ kongenitales plattenartiges Osteom (solitäre, kongenitale, große Plaques mit langsamem Wachstum ohne maligne Entartungstendenz, häufig am Kopf) [9]
- ▶ Osteome der distalen Extremitäten (seltene Gruppe von Osteomen der Finger und Zehen sowie subunguale Exostosen (► **Abb. 3 b**, ► **Abb. 4**))
- ▶ aurikuläres Osteom (ektopische Ossifikation des Ohres)
- ▶ multiple miliare Osteome des Gesichts (multiple hautfarbene Papeln des Gesichts im Rahmen einer Akne entstehend)
- ▶ assoziierte hereditäre Störungen: Hier besonders zu nennen ist das Albright-Syndrom (hereditäre Albright-Dystrophie). Es handelt sich um eine meist autosomal-dominant vererbte Genodermatose, die in Parathormonresistenz (Pseudohypoparathyreoidismus) resultiert. Dabei kann serologisch Normo- oder Hypokalzämie vorliegen. Klinisch finden sich generalisierte Osteome der Haut und Subkutis neben Kleinwuchs, Pachydermie, Oligophrenie und multiplen Skelettanomalitäten [1].

Sekundäre Ossifikation

Diese Gruppe bildet den Großteil der Ossifikationen, die auf Grundlage diverser entzündlicher, traumatischer oder neoplastischer Prozesse entstehen.

Kutane Neoplasien

Der häufigste, ossifizierende Hauttumor ist das Pilomatrixom (Epithelioma calcificans Malherbe) (► **Abb. 3 c**). Es handelt sich hierbei um einen gutartigen, von den Haarmatrixzellen ausgehenden Adnextumor. Noch häufiger mit 70–95% wird eine Kalzifikation beschrieben, zu 25% auch Ossifikationen. Klinisch manifestiert sich das Pilomatrixom in der Dermis oder Subkutis als fester,



Abb. 3 a Hereditäre, progrediente, infraorbitale, agminierte Osteomata cutis bei einem 7-jährigen Kind ohne Störungen im Kalzium- und/oder Phosphatstoffwechsel. b Osteom der distalen Extremitäten, welches sich durch eine Nagelwachstumsstörung manifestierte. c Pilomatrixom an der Wange eines 14-jährigen Mädchens. d Aurikularanhängsel bei einem 5-jährigen Buben am linken Ohr. e Kutanes Osteom (HE-Färbung): umschriebenes lamelläres Knochengewebe mit Fettmark an der Grenze zur Subkutis.

schmerzloser Knoten mit rötlicher bis bläulicher Färbung. Üblicherweise wächst es langsam über Monate bis Jahre und betrifft vorwiegend Kinder und Jugendliche vor dem 20. Lebensjahr [16]. Ferner findet man gelegentlich Knochenbildung u. a. in folgenden Hauttumoren: Basalzellkarzinome, Spinalzellkarzinome, Mischtumore der Haut, Trichoepitheliome, Hämangiome, Granuloma pyogenicum, Schwannome, Lipome, Zylindrome, Epidermalzysten, Dermatofibrome, Pigmentzellnävi (Naevus Nanta), desmoplastische Melanome und manche kutane Metastasen.

Narben, Infektionen, Traumata

Hier bilden vor allem Entzündungsvorgänge die Grundlage zur Ossifikation. Diese kann in Aknenarben, Injektionsstellen, Hämatomen, postoperativen Narben oder postinfektiös entstehen [1].

Histopathologische Merkmale der Ossifikation

Kutane Knochenentstehung ist meist durch membranöse (mesenchymale) Ossifikation bedingt, ohne das Vorhandensein einer knorpeligen Vorstufe. In der HE-Färbung lassen sich kleine Knochenfragmente oder größere Knochenmassen in der tiefen Dermis und/oder Subkutis darstellen. Oft sind vaskularisierte Havers'sche Kanäle zu sehen. Zementlinien lassen sich im polarisierten Licht nachweisen. Es können wenige Osteoklasten und Osteozyten sowie Fettmark und vereinzelt blutbildende Zellen anzutreffen sein [1] (Abb. 3e).

Kutane Knorpelbildung

Knorpelbildung unterschiedlicher Reifestufen findet man in verschiedenen Hauttumoren:

Extraossäre Knorpeltumoren

Hier besonders hervorzuheben sind die gutartigen Weichgewebschondrome, die unterschiedliche Reifegrade der Chondrozyten aufweisen können (Abb. 4b). Sie sind sehr selten, mit einer Inzidenz von 1,5%. Häufig kommen sie im Bereich der Hände und Füße, insbesondere der Digiti, vor. 33–70% der extraossären Chondrome weisen eine Kalzifizierung auf. Sie haben eine günstige Prognose, maligne Entartung in ein sekundäres Chondrosarkom wird als sehr selten beschrieben [17]. Die echten, rein kutanen Chondrome ohne eine ossäre Anbindung sind hingegen eine Rarität. Vereinzelt Fälle sind in der Literatur beschrieben [18].

Hamartome

Eine weitere Form der potenziell knorpelhaltigen Hauttumore stellen die Hamartome dar. Hierzu zählen Aurikularanhänge (Abb. 3d), Meckel-Knorpel, bronchogene Zysten und Dermoidzysten.



Abb. 4 a Stark schmerzhaftes subunguales Exostose/Enchondrom am Digitus I des linken Fußes. b Histologie eines Enchondroms (HE-Färbung): Mischung von Faserknorpel und hyalinem Knorpel sowie Knochenbildung.

Hyaline Depositionen

In der Histologie bezeichnet man extrazelluläre Ablagerungen einer homogenen, stark eosinophilen Substanz als „hyalin“. Dabei handelt es sich meist um heterogene Eiweißsubstanzen. Hyaline Ablagerungen treten im Rahmen verschiedener metabolischer Störungen auf, zu denen u. a. Gicht, Amyloidose, erythropoetische Protoporphyrrie, Hyalinosis cutis et mucosae (Lipidproteinose) und Morbus Waldenström zählen. Weitere Beispiele für Hyalindepositionen sind das Kolloidmillium, Kolloidkörperchen („cytoid bodies“) sowie iatrogene Kortikosteroidinjektionen [1]. Die drei ersten Hauptgruppen werden im Folgenden näher erläutert.

Gicht – „der Klassiker unter den Ablagerungsdermatosen“

Die Gicht (syn. Arthritis urica) ist die klinische Manifestation einer primären oder sekundären Hyperurikämie. Bei der primären Form liegt eine Purinstoffwechselstörung vor, die in den meisten Fällen durch eine Störung der tubulären Harnsäuresekretion in der Niere bedingt ist. Die sekundäre Gicht wird entweder durch vermehrte Harnsäurebildung (wie z. B. bei hämolytischen Anämien, Leukämien, zytostatischer oder Strahlentherapie von Tumoren) oder durch verminderte renale Harnsäureausscheidung (bei Nephropathien, Laktat- und Ketoazidosen sowie Saluretika-Therapie) verursacht.



Abb. 5 Distinkte klinische Präsentation von Gichttophi an den Händen zweier Patienten im Endstadium der Gicht. a Präsentation in Form oberflächlicher krümeliger Konkremente. b Umfangreiche Entleerung einer milchigen, urathaltigen Flüssigkeit.

Dabei werden vier Gichtstadien unterschieden: Das erste Stadium beinhaltet die asymptomatische Hyperurikämie. Im zweiten Stadium kommt es zum akuten Gichtanfall, der ein Gelenk oder einen Schleimbeutel betreffen kann. Hierbei manifestieren sich mehr als 50% der initialen Anfälle als akute Entzündung am Großzehengrundgelenk (Podagra). Das dritte, sogenannte interkritische Stadium umfasst die rezidivfreien Intervalle zwischen den Anfällen. Die Gichttophi als kutane Manifestation repräsentieren schließlich das letzte Stadium der Gicht. Es handelt sich um intra- und periartikuläre Ablagerungen von ausgefallenen Mononatriumurat-Kristallen mit Granulombildung, die klinisch als gelbliche, derbe, gelegentlich ulzerierende, meist schmerzlose Knötchen erscheinen. Manchmal kann Entleerung von milchiger, urathaltiger Flüssigkeit oder von krümeligen Konkrementen durch die Oberfläche auftreten. Die bevorzugten Lokalisationen sind Finger- und Fußgelenke, Ohrhelix, Achillessehne und Schleimbeutel (insbesondere Bursa olecrani am Ellenbogengelenk) (● Abb. 5 a, b) [1].

Histopathologische Merkmale der Tophi

Tophi sind dermale und subkutane Ansammlungen von Uratkristallen. In Formalinlösung werden diese herausgelöst und hinterlassen charakteristische amorphe, rosafarbene Areale. Das feingewebliche Substrat um diese Bereiche bilden Fremdkörpergranulome mit Riesenzellen und neutrophilen Granulozyten. Polarisationsoptisch ist der Nachweis von Uratkristallen möglich. Auch in Alkoholfixation lassen sich scharf definierte, braune, nadelförmige Kristallformen nachweisen [2, 3, 19].



Abb. 6 Das sog. Raccoon-Zeichen: periorbitale Hämatome (sog. Waschbärenaugen oder Brillenhämatome) sind ein hochcharakteristischer Befund einer systemischen Amyloidose.

Amyloidose

Die Amyloidose umfasst eine umfangreiche, klinisch variable und heterogene Gruppe an Erkrankungen, bei denen sich im Stoffwechsel anfallende Proteine infolge einer Konformationsänderung als unlösliche, fibrilläre Aggregate im Gewebe anreichern. Es werden systemische und lokalisierte Formen unterschieden, wobei beide Formen eine kutane Beteiligung aufweisen können [1]. Die klinische Einteilung hängt von dem Typ des Amyloids (z. B. AL- oder AA-Typ) und der Pathogenese der Ablagerung ab. Die familiäre primäre kutane Amyloidose tritt ohne zugrunde liegende systemische Amyloidose auf und wird gehäuft in Südamerika und Südwestasien beobachtet. Das abgelagerte Amyloid entspricht am ehesten degeneriertem Keratin aus apoptotischen epidermalen Zellen (Amyloid-K) [20–22]. Babilas et al. konnten bei dieser Erkrankung an einer betroffenen kaukasischen Familie eine pathogenetisch wirksame Mutation im OSMR-Gen (oncostatin M receptor) nachweisen [23,24].

Was ist hierbei für den Kliniker von Relevanz und wann muss an eine Erkrankung aus dem Formenkreis der Amyloidosen gedacht werden?

Kutane Zeichen der systemischen Amyloidose

Zu Haut- oder Schleimhautveränderungen kommt es bei ca. einem Drittel der Patienten mit systemischer Amyloidose. Die häufigste Effloreszenz ist hierbei die **Purpura**, die oft nach leichten Traumen („pinch purpura“) in Bereichen wie Augenlidern (sog. „Raccoon-sign“ oder Brillenhämatom), Axillen, Nabel und Anogenitalregion beobachtet wird (► **Abb. 6**). Verursacht wird diese durch Amyloidablagerung in dermalen Gefäßen [1]. Selten kommen wachsartige, asymptomatische Papeln und Plaques an den Beugeseiten der Extremitäten, retroaurikulär, zentrozual oder auch lingual vor. Gelegentlich werden auch Myxödem-artige Schwellungen, besonders fazial, sowie bullöse Läsionen, Alopezie und Cutis laxa (schlaaffe hängende Hautpartien) beobachtet [2,3,25].

Histopathologie der Amyloidose

Die Klinik der verschiedenen Amyloidosen ist sehr unterschiedlich und oft unspezifisch, sodass eine Amyloidose leicht übersehen werden kann. Oft wird sie erst histologisch diagnostiziert. In der HE-Färbung erscheint das Amyloid als amorphe, eosinophile, rosafarbene Substanz. Goldstandard für den Nachweis des Amyloids ist die Kongorotfärbung, mit der sich polarisationsoptisch eine apfelgrüne Doppelbrechung darstellen lässt. Im Elektronenmikroskop lassen sich unverzweigte, irregulär angeordnete Fibrillen mit einem Durchmesser zwischen 6 und 10 nm darstellen. Jede Fibrille besteht dabei aus mehreren Filamenten, die in einer β -Faltblatt-Struktur konfiguriert sind [1,2,3].

Lokalisierte kutane Amyloidose

- ▶ **Keratinamyloidose:** Diese ist rein auf die Haut beschränkt und ist durch die Ablagerung von Amyloid epidermaler Genese gekennzeichnet. Zu ihr zählen folgende Untergruppen:
 - ▶ Der **Lichen amyloidosus** präsentiert dem Namen nach ein lichenoides Bild. Man findet dichtstehende, bevorzugt streckseitig an den Extremitäten lokalisierte, hyperkeratotische und stark juckende Papeln mit lichenoidem Glanz.
 - ▶ Die **makulöse Amyloidose** stellt sich mit unscharf begrenzten, fleckförmigen Hyperpigmentierungen am Integument dar. Diese Form ist besonders mit Adipositas, Diabetes und anderen hormonellen Störungen assoziiert.
 - ▶ Die **noduläre Amyloidose** stellt eine Brücke zu der systemischen Amyloidose dar, da bei dieser Erkrankung in ca. 15% ein Übergang in die systemische Form beobachtet wird. Das Amyloid stammt dabei nicht vom Keratin, sondern von Immunglobulin-Leichtketten (AL-Amyloid) ab. Die Klinik besteht aus einzelnen oder multiplen, wachsartigen Noduli an Extremitäten, Gesicht, Hals, Kapillitium und/oder Genitalbereich [1–3].

Porphyrie

Die Porphyrien umfassen eine heterogene Gruppe von angeborenen oder erworbenen Erkrankungen, deren gemeinsames Merkmal die Überproduktion von Porphyrinen oder Porphyrinvorläufern infolge einer Störung der Häm-Biosynthese ist. Häm wird da-

bei in acht enzymatischen Schritten aus Glycin und Succinyl-CoA gebildet. Jeder enzymatische Schritt kann von einem Enzymdefekt betroffen sein, mit nachfolgender Überproduktion von Intermediärprodukten (Porphyrine) vor dem jeweiligen Zwischenschritt und einem Mangel des Endprodukts Häm. Die Häm-Synthese findet primär im Knochenmark und in der Leber statt.

In Abhängigkeit vom Syntheseort kann somit die Klassifikation der Porphyrien in hepatische, erythropoetische oder erythroepatische Porphyrien erfolgen [2, 3, 27]. Je nach Verlauf und Symptomatik werden sie auch in akute und chronische Subtypen unterschieden und können sekundäre Triggerfaktoren aufweisen (wie z.B. Arzneimittel, Alkohol, Hormone oder Infektionen). Zu den Porphyrien ohne Hautbeteiligung zählen die Porphyria acuta intermittens und die sehr seltene ALA-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie [28, 29].

Histopathologie der Porphyrie

Die histopathologischen Merkmale aller 6 kutanen Porphyrieformen sowie auch der Pseudoporphyrie sind sich sehr ähnlich. Diese bestehen aus intra- und perivaskulären Ablagerungen aus eosinophilem hyalinem Material im Bereich kleinerer Gefäße der Dermis. Gelegentlich zeigt sich eine epidermale Hyperkeratose und Hypergranulose. Zudem findet man eine Verdickung der Gefäßwände und manchmal auch der epidermalen Basalmembran. Im Blasendach der bullösen Läsionen lassen sich längliche, segmentale, PAS-positive, eosinophile Strukturen nachweisen, die „caterpillar bodies“ genannt werden. In der direkten Immunfluoreszenz kann man Ablagerungen von Immunglobulinen, Komplement und Fibrin in den Gefäßwänden und der Basalmembranzone nachweisen. Diese lassen sich fast in allen aktiven Porphyrieformen darstellen. Das Vorkommen an beiden Lokalisationen (Basalmembran und Gefäßwände) ist charakteristisch für die Porphyrie und stellt ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zu anderen bullösen Dermatosen dar, die meist nur eine Fluoreszenz der Basalmembran zeigen [1–3].

Pigmente, Schwermetalle, Arzneistoffe

▼ Ablagerungen als Folge systemischer Therapien – „Leitsymptom: Verfärbungen der Haut“

Dyschromien der Haut können durch eine heterogene Gruppe an endogenen oder exogenen Pigmentablagerungen hervorgerufen werden. Diese umfassen Schwermetalle (u. a. Silber, Gold, Aluminium, Zink, Quecksilber) sowie auch Arzneimittel (u. a. Antimalariamittel, Amiodaron, Phenothiazin, Tetrazyklin, Chemotherapeutika) (☉ **Abb. 10**).

Im Bereich der Metalle sind kutane Ablagerungen von Silber (Argyrie), Gold (Chrysiasis), Aluminium, Kieselerde, Beryllium, Zirkonium, Wismut, Titan, Zink, Quecksilber, Arsen und Blei beschrieben, von denen einige in ☉ **Tab. 3** näher erläutert werden. Die Pathogenese der medikamentös ausgelösten Ablagerungsdermatosen ist sehr variabel und abhängig von dem auslösenden Arzneistoff. Es kann sich um eine Akkumulation von Melanin (z. B. im Rahmen einer postinflammatorischen Hyperpigmentierung), eine Akkumulation des Arzneimittels selbst, eine spezifische Pigmentsynthese durch den direkten Einfluss des Arzneimittels oder Eisenablagerung nach dermalen Gefäßschädigung handeln [30]. ☉ **Tab. 4** zählt die wichtigsten Arzneimittel auf, die mit kutanen Dyschromien einhergehen können.

Ablagerungen als Folge von Tätowierungen und ästhetischen Therapien –

„Leitsymptom: Verfärbungen der Haut“ Tätowierungen

Tätowierungen werden durch exogenes Einbringen unlöslicher Farbpigmente in die Dermis produziert. Neben der dekorativen Schmucktätowierung werden auch traumatisch entstandene Schmutztätowierungen unterschieden, die z. B. im Rahmen von Sport- und Fahrzeugunfällen oder Unfallverletzungen mit Feuerwerkskörpern entstehen. Die Tintenpigmente bestehen meist aus Kohle und Graphit (schwarz) oder aus Metallen und Salzverbindungen wie Quecksilbersalzen (rot), Chromiumverbindungen (grün), Cobalt-Aluminat (blau) und Cadmiumsulfid (gelb). Die sekundären Komplikationen von Tätowierungen haben insgesamt abgenommen, seit Metallsalze wie Quecksilber nicht mehr

Schwermetall	Fachbegriff	Steckbrief
Silber	Argyrie	Die Argyrie ist durch eine iatrogene Ablagerung von Silberkomplexen in der Haut bedingt, die nach Einnahme silberhaltiger Arzneimittel generalisiert oder nach chronischer topischer Anwendung oder Exposition (z. B. bei Grubenarbeitern) lokalisiert auftreten kann. Klinisch findet man permanente, bläulich bis schiefergraue Pigmentierung besonders in lichtexponierten Bereichen mit relativer Aussparung der Hautfalten.
Gold	Chrysiasis	Die Chrysiasis wird im Rahmen von parenteraler Goldtherapie (z. B. von rheumatoiden Erkrankungen oder Pemphigus) beobachtet. Klinisch findet man eine permanente schiefergraue, meist UV-induzierte Hyperpigmentierung.
Quecksilber	Hydrargyrose	Früher wurden unter Quecksilber-haltigen Bleichcremes schiefergraue Verfärbungen der Haut beobachtet, diese Therapie ist heute weitestgehend verlassen.
Arsen	Salvarsandermatitis	Chronische Arseneinnahme kann sich in diffus bräunlicher Pigmentierung mit „regentropfenförmig“ ausgesparten bzw. depigmentierten Hautarealen manifestieren. Die Hautveränderungen werden 1–20 Jahre nach Exponierung beobachtet [1, 12].

Tab. 3 Relevante Schwermetalle, welche zu charakteristischen Dyschromien der Haut führen.

Arzneimittel	Steckbrief
Antimalariamittel	Die Hyperpigmentierung ist die am häufigsten beschriebene kutane Nebenwirkung der Antimalariatherapie. Ca. 25 % der Patienten entwickeln eine Hyperpigmentierung innerhalb von 4 Monaten einer Antimalariatherapie mit entweder Chloroquin, Hydroxychloroquin, Quinacrin oder Mefloquin. Oft handelt es sich um eine bläulich-graue bis dunkel-lilane prätibiale Pigmentierung, die nach Therapieabbruch allmählich rückläufig ist.
Amiodaron	Schiefergraue Hyperpigmentierung von lichtexponierten Bereichen mit Aussparung der Hautfalten ist eine bekannte Nebenwirkung des Antiarrhythmikums. Auch Ablagerungen in der Cornea sind beschrieben (Abb. 10).
Phenothiazin	Am häufigsten durch Chlorpromazin ausgelöste gräuliche bis violette metallische Pigmentierung der lichtexponierten Haut ist hier die führende Klinik. Langsames Abblassen wird nach Therapieabbruch beobachtet.
Tetracyclin	Nach langjähriger Minozyklin-Therapie können bis zu 15 % der Patienten eine Hyperpigmentierung entwickeln. Dabei werden fünf Typen der Pigmentstörungen unterschieden: Typ I bläulich-schwarze Makulae in Narbenbereichen; Typ II schiefergraue Pigmentierung auf gesunder Haut; Typ III diffuse, symmetrisch verteilte, bräunliche Pigmentierung, bekannt als „muddy skin syndrome“; Typ IV Schleimhautpigmentierung; Typ V Ablagerung im subkutanen Fettgewebe der unteren Extremitäten.
Chemotherapeutika	Hyperpigmentierung ist eine sehr häufige Nebenwirkung von Chemotherapeutika, insbesondere nach der längeren Applikation von Busulfan, Bleomycin, Doxorubicin, Daunorubicin, Fluorouracil, Cisplatin, Cyclophosphamid oder nach topischer Anwendung von Mechlorethamin und Carmustin beschrieben [1].

Tab. 4 Typische Arzneimittel und ihre kutanen Folgen in Form von Dyschromien.

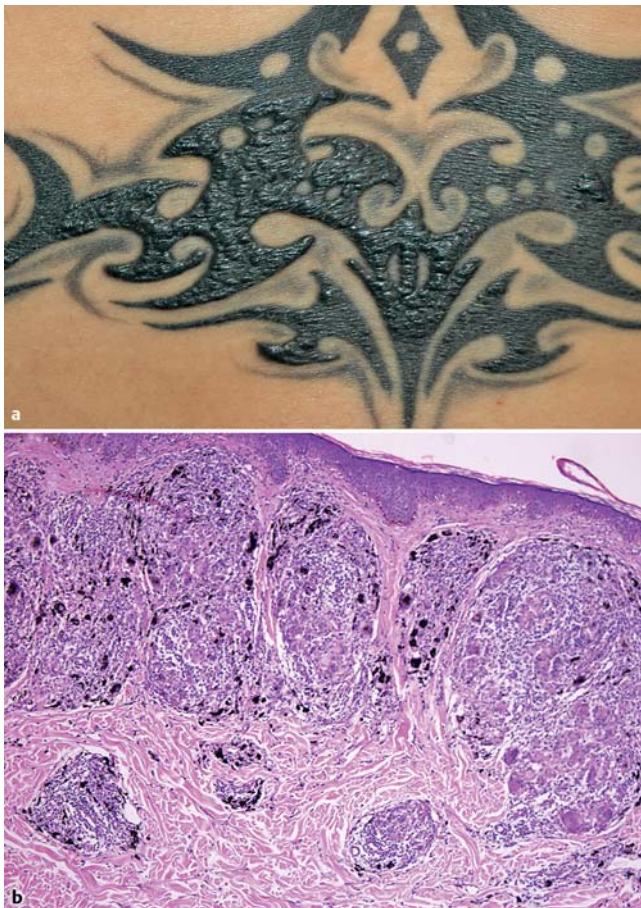


Abb. 7 a Granulomatöse Hypersensitivitätsreaktion auf ein sakrales Tattoo. b Zugehörige Histologie (HE-Färbung, 100-fache Vergrößerung): sarkoidale Granulome ohne relevante lymphoide Begleitinfektion („nackte Granulome“) um immer wieder zwischengelagertes schwarzes Fremdpigment.

in der Häufigkeit eingesetzt werden wie vor einigen Jahren [1]. Dennoch können folgende Komplikationen auftreten: Infektionen/Inokulationen (u.a. mit Staphylokokken, Herpes simplex und zoster-Viren, Verrucae vulgares, Molluscum contagiosum, Hepatitisviren und Dermatophyten), foto- oder kontaktallergische Reaktionen (besonders auf rote Tinte), granulomatöse Fremdkörperreaktionen (Abb. 7a,b) und lichenoiden Reaktionen. Zudem ist in der Literatur die Induktion von Hauterkrankungen im Sinne eines Köbner-Phänomens für u.a. Psoriasis, Lichen ruber planus, Morbus Darier und diskoiden Lupus erythematosus beschrieben. Das Auftreten von benignen und malignen Hauttumoren in tätowierten Hautarealen wird ebenfalls beobachtet, der Zusammenhang ist jedoch umstritten und kann durchaus einen zufälligen Fund darstellen. Schließlich sind Keloidbildung sowie lokalisierte oder generalisierte Sarkoidose als weitere Komplikationen hervorzuheben [1,31].

Histopathologie der Tätowierungen

Das klinische Bild korreliert in den meisten Fällen mit dem histologischen Muster, sodass die Biopsie zur Diagnosestellung wegweisend sein kann. Kontaktallergische Reaktionen weisen oft ein diffuses, pandermales, lymphozytäres Infiltrat mit vereinzelt Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten auf. Lichenoiden Veränderungen, sarkoidale Granulome (Abb. 7b), Granuloma anulare-artige Reaktionen, Necrobiosis lipidica oder Morphea-artige Veränderungen können histologisch unterschieden werden [1,32].

Implantate

Injektionen von kosmetischen Fillern zur Falten-/Narbenkorrektur sowie Weichgewebsaugmentationen kommen in der kosmetischen Dermatologie oft zum Einsatz. Prinzipiell können alle kosmetischen Füllstoffe unerwünschte Reaktionen im Gewebe erzeugen. Bei resorbierbaren Materialien wie Kollagen oder Hyaluronsäure ist üblicherweise eine allmähliche spontane Remission der Hautreaktionen zu erwarten. Bei permanenten

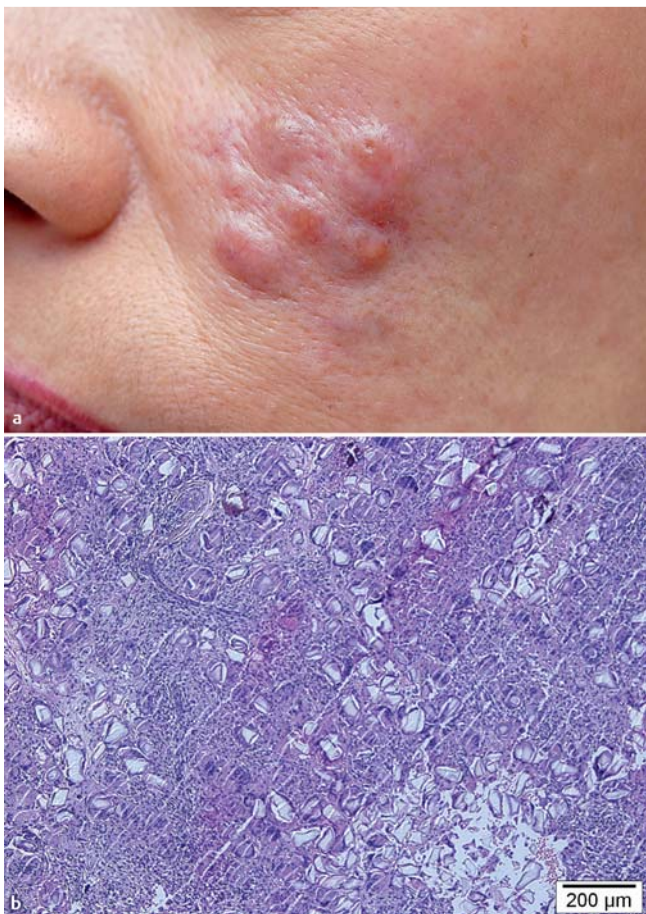


Abb. 8 a Korymbiforme Knötchen an der Wange nach Fillerbehandlung 10 Jahre zuvor mit gelegentlicher Perforation und Entleerung eines porzellanfarbenen krümeligen Konkrements. b Zugehörige Histologie (HE-Färbung): histiozytär geprägte dichte Inflammation um Fremdmaterial.

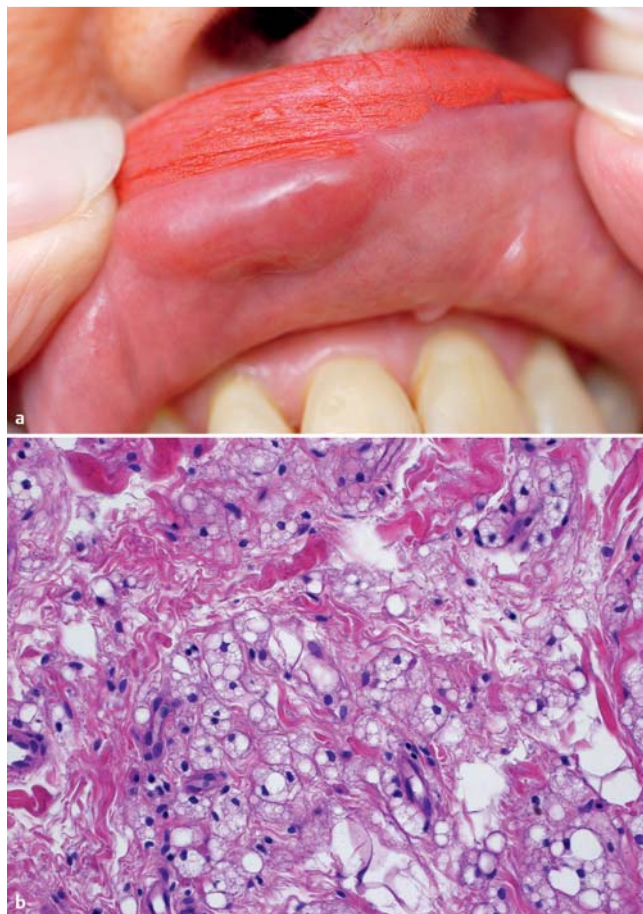


Abb. 9 a Knotige, zystenähnliche Läsion an der Mukosa der Oberlippe nach Fillerbehandlung 3 Jahre zuvor. b Zugehörige Histologie (HE-Färbung): dichte, histiozytär-schaumzellige Inflammation. Lichtmikroskopisch kein Fremdmaterial mehr nachweisbar.



Abb. 10 Amiodaron-induzierte, flächig graue Pigmentierung zentrofazial.

Fillern hingegen können schwere Reaktionen auftreten, die meist ohne spontane Heilung persistieren. Sie können sogar erst Jahre nach der Injektion klinisch bemerkbar werden, sodass nicht immer ein Zusammenhang zwischen den Hautveränderungen und der zurückliegenden Fillerbehandlung hergestellt wird (Abb. 8a, b). Die Therapie solcher Reaktionen stellt eine besondere Herausforderung dar und ist oft ineffektiv.

Resorbierbare Materialien:

Als Beispiel ist hier besonders das bovine (von Rindern gewonnene) Kollagen zu nennen. Ca. 3% aller Menschen können eine verzögerte Hypersensitivitätsreaktion entwickeln, sodass Hauttests vor Applikation empfohlen werden. Die Reaktionen bestehen aus der Bildung von Fremdkörpergranulomen, von Granuloma anulare-ähnlichen Palisadengranulomen an Testinjektions-

stellen sowie Bildung von Zysten und Abszessen. Um diese Nebenwirkungen zu vermeiden, wurde in den letzten Jahren vermehrt auch menschliches Kollagen hergestellt. Hiergegen scheinen die Reaktionen deutlich verringert zu sein, trotz vereinzelt beschriebenen Fällen von granulomatösen Veränderungen an der Injektionsstelle.

Weitere resorbierbare Filler, die in wenigen Fällen granulomatöse Hautreaktionen gezeigt haben, sind: Hyaluronsäure, purifiziertes Polysaccharid-Alginat, Kombination aus Hyaluronsäure und Dextranomer-Mikropartikeln, Poly-L-Milchsäure und Kalzium-Hydroxylapatit (Abb. 9a, b).

Nicht-resorbierbare Materialien:

Unerwünschte Hautreaktionen bestehen aus diffusen oder nodulären granulomatösen Fremdkörperreaktionen und sind nach der Anwendung folgender permanenter Filler in vereinzelt beschriebenen Fällen: Polyvinylpyrrolidon, Polymethylmethacrylat-Mikrosphären in bovinem Kollagen, Hydroxyethylmethacrylat/Ethylmethacrylat-Fragmente in Hyaluronsäure-Gel, Polyacrylamid-Hydrogel und Polyalkylimid [1].

Verschiedenes (Oxalatkristalle, Glasfaser)

Die letzte Gruppe der Klassifikation nach Molina-Ruiz et al. umfasst diverse endogene und exogene Ablagerungen, u. a. von Oxalatkristallen, Glasfasern und PVP-Polymeren. Ein Beispiel wird im Folgenden diskutiert [1].

Oxalatkristalle

Die Oxalose ist gekennzeichnet durch die systemische Akkumulation und kutane Ablagerung unlöslicher Oxalatsalze. Die Hyperoxalurie kann dabei primär oder sekundär auftreten. Bei der primären Form wird eine autosomal-rezessiv vererbte Funktionsstörung im Oxalsäure-Stoffwechsel der Hepatozyten diskutiert. Die sekundäre Form kann im Rahmen eines Kalziummangels oder einer oxalsäurereichen Ernährung auftreten. Das überschüssige Oxalat fällt in Form von Kalziumoxalat initial in den Nieren, später auch in anderen Organen, aus. Klinisch können Urolithiasis und interstitielle Nephritis bis hin zum renalen Versagen auftreten. Die seltene kutane Manifestation besteht aus derben, hautfarbenen bis gelblichen Papeln oder Noduli bevorzugt im Bereich der Akren und des Gesichts, Livedo reticularis (durch Ablagerung der Kristalle in Gefäßwänden) sowie Ulzerationen und Hautnekrosen, die an die Kalziphylaxie erinnern können [33].

Histopathologie der Hyperoxalurie

Die Oxalatkristalle färben braun bis gelb in der HE-Färbung, sind rhombenförmig und doppelbrechend. Die Ablagerung erfolgt hauptsächlich in der Dermis, aber auch in Gefäßen und seltener in der Subkutis. Da es sich um Kalziumsalze handelt, ist die van-Kossa-Färbung stark positiv [1].

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Cutaneous Deposition Disorders – What’s Important for the Clinician?

The cutaneous deposition disorders are a heterogeneous group of unrelated diseases sharing the common feature of depositions consisting of endogenous or exogenous substances in the dermis or subcutis. In many cases such cutaneous deposits provide the crucial hint for an underlying internal disease. The following review will issue an overview of the deposition disorders based on their classification, clinical appearance and histopathology.

Literatur

- Molina-Ruiz AM, Cerroni L, Kutzner H et al. Cutaneous deposits. The American Journal of dermatopathology 2014; 36: 1–48
- Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. Journal of the American Academy of Dermatology 1998; 39: 527–44; quiz 45–46
- Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part I. Journal of the American Academy of Dermatology 1998; 39: 149–71; quiz 72–74
- Weaver J, Somani N, Bauer TW et al. Simple non-staining method to demonstrate urate crystals in formalin-fixed, paraffin-embedded skin biopsies. Journal of cutaneous pathology 2009; 36: 560–564
- Ernst J, Saeger W, Linke RP et al. Praktische Hinweise zur Diagnose und Therapie generalisierter Amyloidosen. Dtsch Arztebl 1998; 95: A-2626–A-2636
- Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. Journal of the American Academy of Dermatology 1995; 33: 693–706; quiz 07–10
- Meier-Meitingner M, Adamietz B, Schulz-Wendtland R. Ehlers-Danlos syndrome and bilateral, dystrophic breast calcifications. Der Radiologe 2009; 49: 868–871
- Rothe MJ, Grant-Kels JM, Rothfield NF. Extensive calcinosis cutis with systemic lupus erythematosus. Archives of dermatology 1990; 126: 1060–1063
- Wilson PR. Porphyria cutanea tarda with cutaneous “scleroderma” and calcification. The Australasian journal of dermatology 1989; 30: 93–96
- Oh DH, Eulau D, Tokugawa DA et al. Five cases of calciphylaxis and a review of the literature. Journal of the American Academy of Dermatology 1999; 40: 979–987
- Hafner J, Nobbe S, Partsch H et al. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: a model of ischemic subcutaneous arteriosclerosis. Archives of dermatology 2010; 146: 961–968
- Mochel MC, Arakaki RY, Wang G et al. Cutaneous calciphylaxis: a retrospective histopathologic evaluation. The American Journal of dermatopathology 2013; 35: 582–586
- Wollina U. Cutaneous calciphylaxis. Der Hautarzt 2010; 61: 1063–1071; quiz 72
- Dominguez-Fernandez I, Goiriz R, Perez-Gala S et al. Calcinosis cutis following extravasation of calcium salts. JEADV 2008; 22: 505–506
- Gfesser M, Worret WI, Hein R et al. Multiple primary osteoma cutis. Archives of dermatology 1998; 134: 641–643
- Garg LN, Arora S, Gupta S et al. Pilomatricoma: Forget me not. Indian dermatology online journal 2011; 2: 75–77
- Khandeparkar SG, Joshi A, Khande T et al. A rare case of giant soft tissue chondroma of the wrist: A cytopathological study with review of the literature. Journal of cytology/Indian Academy of Cytologists 2014; 31: 40–43
- Ando K, Goto Y, Hirabayashi N et al. Cutaneous cartilaginous tumor. Dermatologic surgery 1995; 21: 339–341
- Falasca GF. Metabolic diseases: gout. Clinics in dermatology 2006; 24: 498–508
- Abels C, Karrer S, Landthaler M et al. Truss-induced macular amyloidosis. Der Hautarzt 2001; 52: 970–973
- Chang YT, Liu HN, Wang WJ et al. A study of cytokeratin profiles in localized cutaneous amyloids. Archives of dermatological research 2004; 296: 83–88
- Hintner H, Stossel H, Hopfl R et al. Amyloid K. Der Hautarzt 1988; 39: 419–425
- Babilas P, Fiebig BS, Aslanidis C et al. Identification of an oncostatin M receptor mutation associated with familial primary cutaneous amyloidosis. The British journal of dermatology 2009; 161: 944–947
- Schreml S, Weber BH, Schroder J et al. Familial primary localized cutaneous amyloidosis with an oncostatin M receptor-beta mutation, Pro694Leu. Clinical and experimental dermatology 2013; 38: 932–935
- Breathnach SM. Amyloid and amyloidosis. Journal of the American Academy of Dermatology 1988; 18: 1–16
- Rocken C, Ernst J, Hund E et al. Interdisciplinary guidelines for diagnosis and therapy of extracerebral amyloidosis: issued by the German Society of Amyloid Diseases e.V. (www.amyloid.de). Medizinische Klinik 2006; 101: 825–829
- Besur S, Hou W, Schmeltzer P et al. Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. Metabolites 2014; 4: 977–1006
- Horner ME, Alikhan A, Tintle S et al. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. International journal of dermatology 2013; 52: 1464–1480
- Murphy GM. The cutaneous porphyrias: a review. The British Photodermatology Group. The British journal of dermatology 1999; 140: 573–581
- Dereure O. Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment. American journal of clinical dermatology 2001; 2: 253–262
- Jacob CI. Tattoo-associated dermatoses: a case report and review of the literature. Dermatologic surgery 2002; 28: 962–965
- Korner R, Pfohler C, Vogt T et al. Histopathology of body art revisited – analysis and discussion of 19 cases. JDDG 2013; 11: 1073–1080
- Rubenstein MC, Martinelli PT, Bayer-Garner IB et al. Persistent cutaneous manifestations of hyperoxaluria after combined hepatorenal transplantation. Dermatology online journal 2004; 10: 10