

# Über die „Pigmentfleckenpolypose“ (Peutz-Jeghers-Syndrom)

„Hamartomatöse“ Polyposis – Paradigma und Paradoxie der  
gastroenterologischen Pathologie

W. Back

*„Hamartomatous“ Polyposis – Paradigm and Paradox in the Terminology of  
Gastrointestinal Pathology: Clinical, Pathological and Genetical Aspects of the  
Peutz-Jeghers Syndrome*

Originalarbeit

123

## Zusammenfassung

Die sog. „Pigmentfleckenpolypose“ – oder auch Peutz-Jeghers-Syndrom genannt – ist eine seit 8 Jahren genetisch entschlüsselte Erkrankung mit einem sowohl für den Dermatologen als auch für den Allgemeinmediziner hohen klinischen Wiedererkennungswert aufgrund der prägnanten labialen Pigmentflecken, die die Patienten vor allem in jungen Jahren aufweisen. Weniger gut sichtbar, jedoch von ungleich größerer klinischer Bedeutung sind bei diesem Syndrom die polypösen Schleimhautveränderungen im Intestinum, die aufgrund ihres feingeweblichen Aufbaus den Prototypus der „hamartomatösen“ Polypen darstellen. Diese „hamartomatösen“ Polypen werden bislang aufgrund des sehr unterschiedlichen Entartungspotentials von den „adenomatösen“ Schleimhautpolypen strikt abgegrenzt. Die Geschichte des „Hamartom“-Begriffs hat in diesem Zusammenhang große Bedeutung für ein besseres Verständnis der diagnostisch möglichen Abgrenzung und der dabei auftretenden Probleme. In der gastroenterologischen Pathologie ist der „Adenom“-Begriff aufgrund der Verquickung mit dem nicht unumstrittenen Begriff der Dysplasie (bzw. der intraepithelialen Neoplasie) problematisch geworden, wenn es um die Unterscheidung von speziellen syndromimmanenten Schleimhautpolypen geht. Gerade dies wird aber bei der Erkennung der „hamartomatösen“ Polyposis-Erkrankungen in zunehmendem Maße diagnostisch gefordert. Beim Peutz-Jeghers-Syndrom könnte aufgrund der derzeit bereits hohen Kongruenzrate von klinischen Diagnosekriterien und molekular-

## Abstract

Eight years ago, the Peutz-Jeghers syndrome was genetically decoded. This remarkable disease with freckles and intestinal polyps has a high degree of recognition and remembrance among dermatologists and general practitioners due to the dark pigmentations and spots on the lips of the PJS-patients. Besides, the polyps in the gastrointestinal tract are most likely to become harmful and symptomatic especially if they are leading to intussusception and ileus. The PJS-polyp is the outstanding example of a „hamartomatous“ polyp. At the moment, these „hamartomatous“ polyps are strictly separated from „adenomatous“ polyps due to their differing malignant potential. The history of the term „hamartoma“ in this context is of great importance to understanding and realizing the chances of a morphological distinction and the problems immanent to this diagnosis. In gastroenterological pathology, the term „adenoma“ is only applied to mucosal lesions with dysplasia (or intraepithelial neoplasia). Therefore the diagnostic discrimination of syndrome-specific mucosal polyps is sometimes confusing and debatable. But the most exact diagnostic discrimination of polyps on behalf of their histomorphological appearance is required by clinicians and patients. Concerning the Peutz-Jeghers syndrome, it can be reasonably expected, that the good correlations already found for the clinical criteria and the molecular proof of *STK11*-mutations may lead to more diagnostic accuracy in the future, in particular when cheaper molecular genetic tests will be available.

## Institutsangaben

Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Mannheim

## Widmung

Herrn Professor Dr. med. Uwe Bleyl, dem Direktor des Pathologischen Instituts der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg von 1975 – 2005, anlässlich seiner Emeritierung in Dankbarkeit gewidmet.

## Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Walter Back · Pathologisches Institut · Universitätsklinikum Mannheim · Theodor-Kutzer-Ufer 1–3 · 68167 Mannheim · E-mail: walter.back@path.ma.uni-heidelberg.de

## Bibliografie

Akt Dermatol 2006; 32: 123–129 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2006-925069 · ISSN 0340-2541

genetischen Mutationsbefunden des *STK11*-Gens in Zukunft vor allem die Entwicklung von kostengünstigeren und einfacher zu handhabenden molekulargenetischen Tests für eine größere diagnostische Sicherheit sorgen.

Was ist eine „hamartomatöse“ Polyposis Erkrankung?

Die „hamartomatös“ genannten Polyposis-Erkrankungen des Intestinaltrakts sind zusammen mit anderen Syndromen eingebettet in das Spektrum des „erblichen Dickdarmkrebses“, der im Wortschatz der öffentlichen Gesundheitsdiskussion in den letzten Jahren einen festen Platz gefunden hat [1–3]. Unter den erblichen Tumorerkrankungen und Polyposis-Erkrankungen des Darms ist heute die „Familiäre Adenomatöse Polypose“ (FAP) recht bekannt [4]. Unter dem Begriff der „hamartomatösen“ Polyposis werden andere, gegenüber der FAP relativ seltene Krankheitsbilder subsummiert, die ebenfalls vor allem durch multiple Polypen – dies sind tumorartige, z. T. knotige Gewebeformationen der Schleimhäute – im Magendarmtrakt gekennzeichnet sind (Tab. 1) [5].

Das Tumorgenesemodell der Familiären Adenomatösen Polypose (FAP)

Die „adenomatöse“ Polyposis-Erkrankung (FAP) ist in den letzten 15 Jahren für die pathoanatomische und molekulargenetische Tumorforschung ein ideales Forum gewesen, um heute allgemein akzeptierte und verbindliche Modelle der molekularen Tumorgenese zu erforschen. Die FAP führt bei den betroffenen Familien und Patienten bereits im mittleren Erwachsenenalter fast unweigerlich zur Krebsentstehung im Dickdarm [4]. Daher wird heute nach exakter Diagnosestellung einer FAP bei diesem Patientenkreis der Dickdarm prophylaktisch reseziert. Die genaue Kenntnis dieses Krankheitsbildes hat heute für die Behandlung der betroffenen Patienten im Sinne einer erfolgreichen Prävention große Bedeutung gewonnen [6]. Von dieser Erkrankung haben die Molekulargenetiker und Molekularpathologen gelernt, dass es ein Schlüssel-Gen gibt, das *FAP*-Gen (alternativer Name: *APC*-Gen), das bei Menschen, die an dieser Erkrankung

leiden, mutiert ist. Aber nicht nur die Patienten, die an der familiären Form der „adenomatösen“ Polypose leiden, haben ein defektes *FAP*-Gen, sondern auch die meisten adenomatösen Schleimhauttumoren des Dickdarms, die sporadisch auftreten, weisen somatische Mutationen des *FAP*-Gens auf [7]. Mehr noch: Es konnte eine detaillierte Abfolge von Mutationen in verschiedenen wachstums- und proliferationsrelevanten Genen – darunter in Schlüsselposition das *FAP*-Gen – identifiziert werden, die bei der Tumorentstehung im Dickdarm durchlaufen wird. Dieses sog. „Vogelstein“-Modell der Mehrstufen-Karzinogenese beschreibt sowohl morphologisch als auch molekulargenetisch den Weg von der normalen Dickdarmschleimhaut über Krebsvorstufen, die wir Adenome nennen, bis zum manifesten Dickdarmkrebs, dem kolorektalen Adenokarzinom [8,9]. Die Krebsentstehung wird hierbei als ein kumulativer Prozess von Mutationen aufgefasst, deren zeitliche Abfolge und Art bedeutsam sind. Die genetischen Mutationen beeinflussen auch die Lokalisation der Tumoren, deren Entstehung bei der FAP – wie wir heute wissen – nicht auf den Dickdarm beschränkt sein muss. Man rechnet bei der FAP in der Bevölkerung etwa mit einer Häufigkeit der Erkrankung von 1 : 10 000 bis 1 : 20 000. Unter einer Bevölkerung von 82,5 Mio. in Deutschland würden sich dann als Anhaltspunkt etwa 4000 bis 8000 FAP-Patienten befinden.

Die Gruppe der „hamartomatösen“ Polyposis-Erkrankungen

Neben der familiären Erkrankung der adenomatösen Polypose (FAP), die an sich schon nicht häufig ist, stellt die Gruppe der „hamartomatösen“ Polyposis-Erkrankungen des Magendarmtrakts, die sich von dieser „klassischen“ Familiären Adenomatösen Polyposis unterscheidet, eine um ein Mehrfaches seltenere klinische Diagnose dar [10]. Die unter den „hamartomatösen“ Polyposis Erkrankungen zumeist federführend genannte „Pigmentfleckenpolypose“ (Peutz-Jeghers-Syndrom, PJS) ist nach allem, was man heute weiß, etwa 10-mal seltener als die FAP. Daraus folgt, dass in der gesamten Bundesrepublik Deutschland nur mit etwa 400 bis maximal 800 Menschen zu rechnen sein dürfte, die an diesem seltenen Syndrom leiden. Das Interesse der klinischen Medizin an diesem Peutz-Jeghers-Syndrom beruht auf der bereits erwähnten pathognomonischen Verknüpfung dermatologischer und gastroenterologischer Befunde und dieses Interesse doku-

Tab. 1 Liste der (autosomal dominanten) „hamartomatösen“ Polyposis-Syndrome mit Hauptbefunden und identifizierten Gendefekten

Syndrom	Hauptbefunde	Gen
Peutz-Jeghers-Syndrom („Pigmentflecken-Polypose“)	Orale und labiale Pigmentflecken, multiple hamartomatöse Schleimhautpolypen im Dünndarm, aber auch im Dickdarm und Magen, Tumoren von Ovarien und Testes, erhöhtes Karzinomrisiko	<i>STK11</i> (Chromosom 19p)
Familiäre Juvenile Polyposis	Multiple juvenile Polypen im Dickdarm, erhöhtes Risiko für Dickdarmkarzinome und Magenkarzinome, angeborene Entwicklungsanomalien, Entwicklungsverzögerung bei Kindern	<i>MADH4</i> (Chromosom 18q) <i>BMPR1A</i> (Chromosom 10q)
Cowden-Syndrom Allelische Variante: Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom	Multiple Hauttumoren und Tumoren der Schilddrüse, der Mamma und der Ovarien, Schleimhautpolypen im Colon und Magen, Entwicklungsstörungen Mukokutane Pigmentflecken (Genitale), Makrozephalie, multiple Lipome und Hämangiome	<i>PTEN</i> (Chromosom 10q)

mentiert sich nach wie vor durch die Aufnahme des PJS in den Lernzielkatalog der Medizinstudenten. Weitere Polyposis-Erkrankungen, die in die Gruppe der „hamartomatösen“ Polyposis-Erkrankungen eingeordnet werden, sind die „Familiäre Juvenile Polyposis“ [11], das „Cowden-Syndrom“ [12] und als Sonderform des Cowden-Syndroms das „Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom“ [13,14]. Alle diese Polyposis-Syndrome sind hereditär und zeigen einen autosomal dominanten Erbgang (Tab. 1). In anderen klinischen Eigenschaften lassen sich diese Krankheitsbilder jedoch unterscheiden. Auf der Seite der Molekularbiologie sind bei diesen genetischen Syndromen der Tab. 1 unterschiedliche Gene als krankheitsrelevant identifiziert worden. Beim Peutz-Jeghers-Syndrom ist seit Januar 1998 das Gen, das mittlerweile bei der großen Mehrzahl der Peutz-Jeghers-Syndrom-Patienten als mutiert nachgewiesen werden konnte, entdeckt und zeitgleich von 2 Arbeitsgruppen publiziert [15,16]. Es wurden in diesen beiden Erstpublikationen bei verschiedenen PJS-Patienten spezifische Keimbahnmutationen in einem Gen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 19 (#19p13.3) nachgewiesen. Dieses Gen erhielt den Namen Serin-Threonin-Kinase 11 (kurz *STK11*) und gilt mittlerweile als das PJS-Gen [17].

### Das Krankheitsbild des Peutz-Jeghers-Syndroms

Die Diagnose des Peutz-Jeghers-Syndroms kann in vielen Fällen bereits eine Blickdiagnose sein, da die Patienten des Peutz-Jeghers-Syndroms – zumindest im Kindesalter – ausgeprägte und relativ dunkel pigmentierte Lippenflecken aufweisen (Abb. 1). Die fleckförmigen Pigmentierungen sind auch im Schleimhautbereich der Wangen nachweisbar. Die Polypen, die insbesondere im Jejunum und im Ileum, aber auch im Kolon und seltener im Magen auftreten können, werden „Hamartome“ genannt. Sie führen, wenn sie größer sind, zu Einstülpungen (Invaginationen), zur Obstruktion des Darmrohrs (Ileus) und auch zu Darmblutungen [18]. Die Polypen beim PJS zeigen eine ineinander greifende und kompliziert verschachtelte Verzweigung von glattmuskulären Faserzügen in der Lamina propria sowie eine nicht minder überschießende und sich an das Stromagerüst anschmiegende Epithelvermehrung, die alle ortstypischen differenzierten Zelltypen des Epithels umfaßt. Die Drüsenschläuche der polypösen Schleimhaut sind unregelmäßig verlängert und in feinvillösen Mustern aufgereiht (Abb. 2). Das Netzwerk und Maschenwerk der sich mehrfach knospenförmig verzweigenden Drüsenschläuche kann auch immer wieder sägeblattartige, pseudopapilläre Epithelballungen aufweisen. Diese zeigen jedoch im Gegensatz zu den Veränderungen, die man bei kleinen, sog. hyperplastischen Polypen des Dickdarms findet, eine unregelmäßige Anordnung und Form. Die glattmuskuläre, bisweilen gespinntartig anmutende Stromakomponente der PJS-Polypen ist quantitativ nicht besonders prominent, sie zeigt jedoch bei größeren Polypen (> 1 cm) in aller Regel eine muskuläre Verbindung zur inneren Ringmuskelschicht, der Lamina muscularis propria. Dieser dann prominente muskuläre Stiel kann bisweilen größere Blutgefäße enthalten und kann bei anliegendem dauerndem Zug die Lamina muscularis propria wie bei einer chronischen Invagination U-förmig in das Darmlumen vorwölben. Die PJS-Polypen sind somit – insbesondere wenn sie eine gewisse Größe gewonnen haben – fest mit der Darmwand verankert. Dies gilt insbesondere für die Polypen im Dünndarm (Jejunum, Ileum, Duodenum), da-



Abb. 1 Labiale Pigmentflecken einer jungen Patientin mit Peutz-Jeghers-Syndrom (gesicherte *STK11*-Mutation).

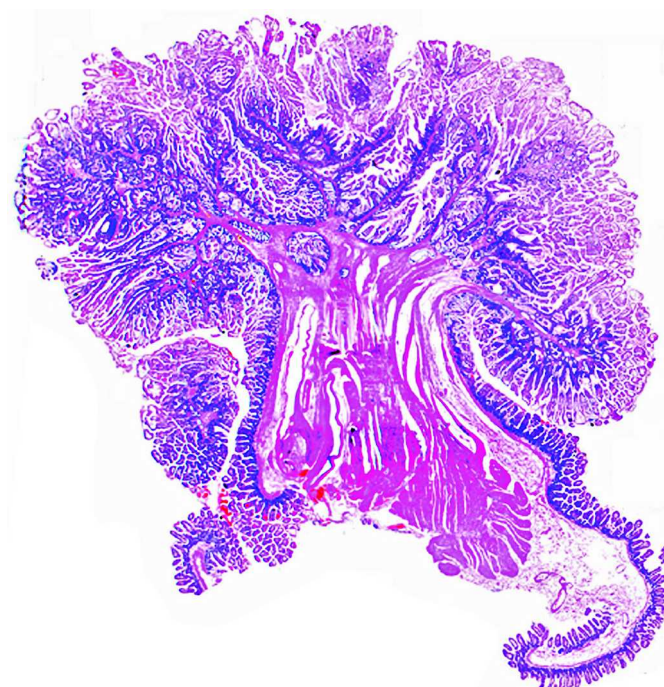


Abb. 2 Kompletter histologischer Schnitt (H&E-Färbung) durch einen PJS-Polypen des Ileum, breitbasiger muskulärer Polypenstiel und fein verästelte Lamina muscularis mucosae. x 12.

rüber hinaus aber auch für die Polypen im Dickdarm. Diese feste Verankerung in der Darmwand prädisponiert für Invaginationen, wenn zusätzlich eine gesteigerte Peristaltik einsetzt. Am häufigsten treten bei PJS-Patienten Invaginationen im Jejunum oder im ileocekalen Übergangsbereich auf. Die Krankheitsbilder des akuten Abdomens und des Verschluss-Ileus mit ihren Komplikationen limitierten vor der Ära der prophylaktischen Polypentfernung die Lebenserwartung von PJS-Patienten ganz entscheidend. Beispielsweise verstarben von den bis 1949 bekannt gewordenen 10 betroffenen Mitgliedern der von Peutz 1921 beschriebenen Familie nach der Mitteilung von Jeghers 6 Mitglie-



der aus den beiden älteren Generationen (= 60%) an den Folgen eines Ileus [19]. Es gibt aber auch noch verschiedene Tumoren, die bei PJS-Patienten häufiger auftreten. Dazu zählen die mehrheitlich benignen Tumoren des Keimleitenstroma in den Gonaden, die zumeist als Keimleitenstromatumoren mit annulären Tubuli bezeichnet werden, und die malignen Tumoren, die sich im Laufe der Erkrankung entwickeln können und die dann auch zum Tode der Patienten führen können [20,21]. Diese malignen Tumoren – es handelt sich dabei ausnahmslos um Adenokarzinome – betreffen nicht nur den Gastrointestinaltrakt, sondern können sich auch in anderen Organen wie der Brustdrüse, dem Pankreas, dem Uterus, im Ovar oder in der Lunge entwickeln [22]. Wegen des erhöhten Karzinomrisikos werden die Rufe nach einer Etablierung von wirksamen Vorsorgeprogrammen für diese Patienten immer lauter.

### Das Tumorrisiko bei Peutz-Jeghers-Patienten

Eine Konsensuskonferenz zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms im Jahre 1999 hat festgestellt, dass „generelle Überwachungsempfehlungen wegen der derzeit spärlichen Datenlage nicht gegeben werden können“. Im Jahre 2000 wurde von Giardiello und Mitarbeitern eine „Metaanalyse“ für das Tumorrisiko beim PJS veröffentlicht [21]. Aus verschiedenen Literaturberichten wurden darin die Krankheitsverläufe von 210 PJS Patienten verfolgt. Der Verlauf betrug insgesamt 5060 Personenjahre. Es wurden dabei im Einzelnen 66 bösartige Tumorerkrankungen festgestellt, an denen die Patienten zumeist verstarben. Unsere Arbeitsgruppe hat eine Kohorte von 28 PJS-Patienten aus 23 PJS-Familien betreut. Durchschnittlich konnten wir bei den Patienten 12 Jahre den Verlauf übersehen. Bei 8 Patienten sind zwischenzeitlich bereits maligne Tumoren aufgetreten (das entspricht knapp 30% der Patienten). Das Peutz-Jeghers-Syndrom stellt somit eine Tumorrisiko-Erkrankung dar, die eine unvollständige Penetranz aufweist. Im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung, die im Alter von 40 bis 59 Jahren ein Krebsrisiko von knapp 10% aufweist, ist das Krebsrisiko von Peutz-Jeghers-Patienten in dieser Altersgruppe auf 30% erhöht [23].

### STK11-Mutationen bei Peutz-Jeghers-Patienten

Neben den bereits erwähnten Komplikationen der Polypen zwingt insbesondere das erhöhte Gefährdungspotential durch maligne Tumoren die klinische Medizin zu einer möglichst sicheren Diagnose eines PJS. Diese Sicherheit kann heute vor allem der molekulargenetische Untersuchungsbefund einer Keimbahnmutation im PJS-Gen geben [24]. Klinisch-pathologische und klinisch-genetische Korrelationen bei den 28 PJS-Patienten (aus 23 PJS-Familien), die von unserer Arbeitsgruppe betreut werden, haben ergeben, dass Mutationen im *STK11*-Gen bei 17 von 18 untersuchten Patienten gefunden werden konnten. Das ist bei immerhin 95% der PJS-Patienten. Die Verteilung der gefundenen *STK11*-Mutationen zeigt über den 9 Exons des *STK11*-Gens keine „hot spots“ und es lassen sich damit keine signifikanten Häufungen einer bestimmten Mutation erkennen. Hervorzuheben ist das relativ häufige Auftreten (knapp 30%) von längerstreckigen Deletionen im *STK11*-Gen, die nur mit Zusatzmethoden zu den gängigen Methoden der Sequenzierung si-

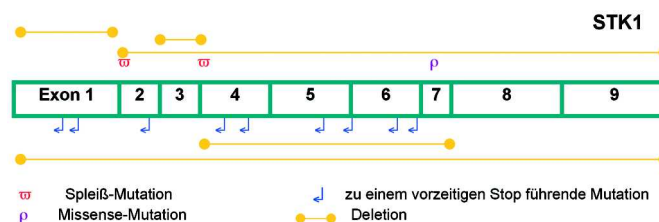


Abb. 3 Grafische Darstellung der 17 Keimbahnmutationen im *STK11*-Gen bei einer Gruppe von 18 molekulargenetisch untersuchten PJS-Patienten (eigene Fallgruppe).

cher nachgewiesen werden können [17]. Insgesamt sind diese Mutationen etwas bevorzugt in den ersten 6 Exons des *STK11*-Gens nachweisbar und es dominieren Mutationstypen, die zu einer Verschiebung des Leserahmens und im Gefolge dann zu einem vorzeitigen Stop-codon im Gen führen (siehe Abb. 3) [25].

### Historischer Rückblick

Harold Jeghers (1904 – 1990) war ein amerikanischer Internist flämischer Abstammung, der im Jahre 1949 mit einer ausführlichen Publikation, in der er auf eine 28 Jahre zurückliegende ältere Beschreibung von Jan Peutz aus Den Haag in den Niederlanden Bezug nahm, dieses Syndrom aus der Taufe hob [19]. Dr. Jan Peutz (1886 – 1957) berichtete 1921 von 2 Brüdern mit charakteristischen labialen Pigmentflecken, die er als Kinder und Jugendliche wegen kolikartiger Abdominalbeschwerden behandelte [26]. In der Familie fanden sich zwei weitere Brüder und eine Schwester, die von den labialen Pigmentflecken und von Darmpolypen betroffen waren. Vom Vater wird berichtet, dass er in seiner Jugend ebenfalls solche Pigmentflecken aufwies. Die Schwester des Vaters verstarb an Darmkoliken. Bei dem einen der betroffenen Brüder wurde ein invaginiertes Dünndarmsegment reseziert. Prof. Karl Landsteiner, der bekannte Nobelpreisträger, der die menschlichen Blutgruppen entdeckte, war damals als Pathologe in Den Haag tätig. Er diagnostizierte an dem resezierten Darmsegment eine „maligne Degeneration der Schleimhautpolypen“. Er sprach von einem „beginnenden Adenokarzinom“. Der betreffende junge Mann war laut Nachforschungen von Jeghers 18 Jahre später noch am Leben und zeigte keinen Hinweis auf ein metastasierendes Karzinomleiden [19,27]. 1944 machte Foster, ein englischer Arzt, die kasuistische Mitteilung von Adenokarzinomen des Dünndarms bei einem Vater und dessen Tochter aus Wales [28]. Die Beschreibung des Krankheitsbildes würde nach den heutigen Vorstellungen sehr gut zu Schleimhautpolypen eines PJS passen. Die Patienten waren beide 4 Jahre nach dem Eingriff wohl auf und klinisch tumorfrei. Dr. H. Jeghers publizierte 1949 10 Fälle dieser Erkrankung, auf die er bereits 10 Jahre zuvor durch 2 Einzelbeobachtungen der Pigmentflecken aufmerksam wurde [19]. Unter diesen 10 Fällen befand sich als Fall 3 eine Patientin, bei der histologisch ein Karzinom diagnostiziert wurde. Die übrigen Polypen wurden als gutartige drüsige Polypen bezeichnet. Diese Patientin (Fall 3 von Jeghers) zeigte zumindest in der mitgeteilten Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren keinen Hinweis für ein Rezidiv oder einen metastatischen Tumorprogress.

In diese historischen diagnostischen Einordnungen geht mit einiger Sicherheit die Überlegung ein, dass es sich bei dieser besonderen Polyposis-Erkrankung um eine Variante der damals bereits in Umrissen bekannten Familiären Adenomatösen Polyposis handeln könnte. Für uns heute schwer nachvollziehbar, aus dem Begriffsverständnis der Zeit heraus jedoch durchaus plausibel ist die diagnostische Wertung des histologischen Befunds eines Dünndarmpolypen als „gutartiges Karzinom im Sinne Hamperls mit geringer Entartungsneigung“ bei dem ersten in Deutschland beschriebenen Fall eines PJS durch Kunsemüller [29].

Der Begriff „Hamartom“ für diese Art der Polypen wurde erstmals von Bartholomew, Dahlin und Waugh 1957 benutzt [30]. Die Autoren argumentierten, dass die Polypen beim PJS aus verschiedenen reifen Zelltypen bestünden, die eine tumorartige Gewebsmasse von desorganisiertem, jedoch nicht dedifferenziertem Aufbau erzeugten. Für diese tumorartige Vermehrung ortsständiger und ortstypischer Gewebe verwandten sie den Begriff Hamartom, ohne damit für diese Polypen den Charakter einer Neubildung (Neoplasie) primär zu negieren. Der Begriff „Hamartom“ wurde vom griechischen Wort „hamartia“ abgeleitet, das im ursprünglichen Wortsinn „Irrtum“, „Fehler“ bedeutet. Die Bedeutung eines „überschießenden Wachstums von ortsständiger Schleimhaut“, wie dies in medizinischen Lexika unter Hamartom zu finden ist, ist eine sinngemäße aber etwas deformierte Ableitung. Genau genommen steckt in dem Begriff „Hamartom“ die fehlerhafte bzw. fehlgeleitete Ausbildung von geweblichen Strukturen, die im Fall des PJS zu polypösen Tumorbildungen der Schleimhaut führt. Im weiteren sprachlichen Umfeld spielt der Begriff der „hamartia“ in der Bedeutung eines Fehlverhaltens bei der theoretischen Konzeption der Tragödie (Aristoteles) eine große Rolle. Aus der „hamartia“ entwickelt sich durch unschuldig-schuldhafte Verstrickung die Situation des Wendepunkts (Peripetie), die zum Leiden des tragischen Helden (Pathos) führt. Im übertragenen Sinn hat das fehlgeleitete Wachstum der Schleimhaut beim PJS-Polypen einen ernstzunehmenden pathischen Aspekt, indem es zwar primär zu einer differenzierten Schleimhautvermehrung führt, die aber im Verlauf auf verschiedene Weise zu einem Befund mit erheblichem Krankheitswert führen kann. In den letzten Jahren haben wir insbesondere gelernt, dass dabei nicht nur mechanische Komplikationen auftreten können, sondern dass auch eine weitere Entwicklung von bösartigen Tumoren bei diesem Krankheitsbild zu gewärtigen ist.

### Die „biologische Dignität“ der PJS-Polypen

Aus der Tatsache heraus, dass neben den verschiedenen Epithelzellen auch Mesenchymzellen in Form von glatten Muskelzellen vermehrt im Stroma auftreten und dort anastomosierende Bänder und komplexe bäumchenartige Verzweigungssysteme ausbilden, ist es verständlich, dass es innerhalb der Polypen beim PJS zu Einschlüssen von Drüsenzellen und von Drüsenschläuchen in glattnuskuläre Stromataschen und auch zur Abschnürung solcher Epithelinseln und zur Verlagerung in tiefere Wandschichten kommen kann. Dies ist bei PJS-Polypen – insbesondere ab einer gewissen Größe – in nicht unerheblichem Maße der Fall wie Shepherd, Bussey und Jass an 491 Polypen zeigen konnten [31]. Sie fanden eine solche „Epithelverschleppung“ immerhin

in 10% der untersuchten Polypen. Eine derartige zum Teil sehr tiefreichende, bis in die Lamina muscularis propria oder gar die Lamina serosa sich erstreckende Epithelverschleppung, die prinzipiell auch als pseudokarzinomatöse Invasion bezeichnet werden kann, birgt natürlich die Gefahr in sich, als Ausdruck eines aggressiven und infiltrierenden Wachstums (fehl-)interpretiert zu werden. Wir haben in unserer Arbeitsgruppe auch einmal einen Fall mit einer Infiltration von Epithel in Gefäßstrukturen des Polypenstiels gesehen. Die relativ häufigen Adenokarzinome des Dickdarms stehen oft in Verbindung mit den mittlerweile als sichere Präkanzerosen angesehenen, so genannten Adenomen der Darmschleimhaut, die Zellveränderungen aufweisen, die nach der einheitlichen diagnostischen Sprachregelung der WHO als Dysplasie bezeichnet werden. Der Begriff des Adenoms im Magendarmtrakt hat sich mittlerweile aufgrund der sehr häufigen Assoziation mit zellulären Atypien, die als Dysplasien gewertet werden, auf eine besondere, jedoch lokal relativ häufig vorkommende Form des Adenoms – nämlich auf ein Adenom mit Atypien – spezialisiert [32, 33].

Betrachtet man die im Rahmen der Erstbeschreibungen dieses Syndroms relativ häufig und rückblickend zu oft gestellte Diagnose eines Adenokarzinoms als Überdiagnose, so folgte auf diese Anfangsphase – insbesondere im Gefolge der Publikation von Bartholomew 1957, die den Begriff „Hamartom“ für diese Polypen einführte [30] – eine Phase, die die Möglichkeit einer malignen Entartung dieser Polypen fast gänzlich leugnete. Auch heute hält im Grundsatz diese Phase der „Unterdiagnose“ von PJS-Polypen noch an, obwohl die malignen Entartungsmöglichkeiten von PJS-Polypen vielfach stichhaltig belegt und gezeigt werden konnten. Nicht zuletzt durch neuere molekularbiologische Untersuchungen bekam die Vorstellung einer eigenen Hamartom-Karzinom Sequenz im Intestinaltrakt neue Nahrung [34, 35]. Die von uns untersuchten Polypen beim Peutz-Jeghers-Syndrom zeigten bei einem Viertel der PJS-Patienten (7 von 28) zumindest leichtgradige dysplastische Veränderungen in einem Teil der Schleimhautpolypen. Mit der Diagnose eines Karzinoms in einem PJS-Polypen tut man sich jedoch vor allem in Kenntnis der geschilderten komplizierten begriffsgeschichtlichen Vorbelastungen nach wie vor als Pathologe schwer.

### Paradigma und Paradoxie des Adenombegriffs im Magen-Darm-Trakt

Im Colon sind die adenomatösen Polypen als die präkanzerösen Veränderungen der Schleimhaut definiert [32]. Tumorwertige Läsionen, die nicht in diese Kategorie passen, die durch die adenomatösen Polypen vorgegeben ist, sind daher schwer zu klassifizieren. Die derzeitigen Klassifikationsfibeln der WHO, die den Gastrointestinaltrakt betreffend im Jahre 2000 unter dem Titel „WHO Pathology & Genetics“ auf den neuesten Stand gebracht wurden, definieren das Adenom als „umschriebene benigne Läsion aus tubulären und/oder villösen Strukturelementen mit intraepithelialer Neoplasie“ [33]. In der vorletzten Edition der Typisierung von Intestinalen Tumoren (1989) wird das „Hamartom“ als „tumorartige Veränderung der Schleimhaut“ definiert [36] und die Tumor-Monographie des „Armed Forces Institute of Pathology“ (AFIP) spricht bei PJS-Polypen explizit von benignen „nicht-neoplastischen“ Polypen [37]. Dies bedeutet, dass die all-

gemeinpathologische Definition eines „Adenoms“ als eine vom Drüsenepithel ausgehende, echte gutartige Geschwulst im Gastrointestinaltrakt unversehens durch das Vorhandensein einer Dysplasie bzw. einer intraepithelialen Neoplasie zugespitzt und eingeengt wurde. Wenn wir die histopathologische Diagnose eines Adenoms und eines Peutz-Jeghers Polypen betrachten, so sollte die Unterscheidung dieser beiden Entitäten doch als Forderung an eine moderne Diagnostik eindeutig sein. Die Erfahrung der anamnestischen Betrachtung von Krankheitsverläufen bei PJS-Patienten lehrt uns hingegen, dass die primäre Diagnose der Schleimhautpolypen gar nicht selten „Adenom“ lautete. Sofern dysplastische Epithelveränderungen in den PJS-Polypen nachweisbar sind (und dies ist bei einem Viertel der PJS-Patienten zu erwarten) wäre eine solche Adenom-Diagnose nach den WHO-Tumordefinitionen völlig korrekt. Gleichwohl leitet die Adenom-Diagnose bei PJS-Patienten die behandelnden Ärzte in die Irre, indem sie die Diagnose einer Familiären-Adenomatösen-Polypose-Erkrankung suggeriert. In der diagnostischen Situation am Mikroskop ist die theoretisch so überzeugende Abgrenzung „nicht-neoplastischer“ und „neoplastischer“ Polypen praktisch nicht durchführbar. So ist die Pigmentfleckenpolypose immer noch in Gefahr, ihr Schattendasein neben der häufigeren FAP zu behalten, weil die histopathologische Identifikation von „Hamartomen“ in der Darmschleimhaut in einen komplizierten begriffsgeschichtlichen Kontext eingebettet werden muss. Und der Blick auf die Lippen der Patienten, der einen eigenen neuen diagnostischen Kontext herstellen kann, ist dem Diagnostiker am Mikroskop nicht so einfach möglich wie dem Arzt am Krankenbett. Daher gewinnt der heuristische Charakter der klinischen Diagnostik eines solchen Syndroms gerade durch den dermatologischen Bezug wegen der Pigmentflecken seine Bedeutung und das PJS möge daher seinen Platz im medizinischen Lernzielkatalog weiterhin behalten. Die Begriffsevolution der betreffenden histodiagnostischen Begriffe in der Pathologie ist gewiss noch nicht abgeschlossen.

## Fazit

Dieser begriffsgeschichtliche Ausflug zum „Hamartom“ der Darmschleimhaut zeigt, dass eine unkritische Übernahme von Begriffen aus unterschiedlichen Zusammenhängen und anderen methodischen Milieus unvorhersehbare Mißverständnisse provoziert. Die Abgrenzung der „Hamartome“ von den „Adenomen“ der Darmschleimhaut war mehr eine historisch begründete Not denn eine sachlich begründete Notwendigkeit. Daher resultieren aus dieser zwanghaften Trennung polypoider Schleimhautläsionen der Darmschleimhaut in „Adenome“ und „Hamartome“ heute immer wieder diagnostische Missverständnisse, die durch ein entsprechendes Problembewusstsein entschärft werden können. Die Adenom-Definition für die Darmschleimhaut, wie sie derzeit die WHO verbreitet, beruht auf der Verallgemeinerung der Tumorentwicklung bei der Modellerkrankung „Familiäre Adenomatöse Polypose“ (FAP).

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. S. Löff (Kinderchirurgische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim) und Frau Dr. sc. hum. W. Friedl (Institut für Humangenetik, Universität Bonn) für die sehr gute und fruchtbare Zusammenarbeit.

## Literatur

- Mangold E, Friedl W, Propping P. Erbliches kolorektales Karzinom: prädiktive Diagnose und genetische Beratung. Schweiz Rundsch Med Prax 2001; 90: 490–496
- Rüschhoff J, Roggendorf B, Brasch F, Mathiak M, Aust DE, Plaschke J, Müller W, Poremba C, Kloor M, Keller G, Muders M, Blasenbren-Vogt S, Rümmele P, Müller A, Büttner R. Molekularpathologische Diagnostik beim erblichen Dickdarmkarzinom. Empfehlungen und Resultate aus dem Verbundprojekt der Deutschen Krebshilfe „Krebsvorsorge und Krebsfrüherkennung bei Familiärem Dickdarmkrebs“. Pathologe 2004; 25: 178–192
- Caspari R, Jungck M, Lamberti C, Schmidt-Wolf IG, Friedl W, Propping P. The diagnosis of hereditary colorectal carcinomas. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125: 153–158
- Friedrich A, Kullmann F. Die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP): Pathogenese und molekulare Mechanismen. Med Klin (Munich) 2003; 98: 776–782
- Entius MM, Westerman AM, van Velthuysen ML, Wilson JH, Hamilton SR, Giardiello FM, Offerhaus GJ. Molecular and phenotypic markers of hamartomatous polyposis syndromes in the gastrointestinal tract. Hepatogastroenterology 1999; 46: 661–666
- Friedl W, Caspari R, Sengteller M, Uhlhaas S, Lamberti C, Jungck M, Kadmon M, Wolf M, Fahnenstich J, Gebert J, Moslein G, Mangold E, Propping P. Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. Gut 2001; 48: 515–521
- Nagase H, Nakamura Y. Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. Hum Mutat 1993; 2: 425–434
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61: 759–767
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med 1988; 319: 525–532
- Friedl W, Kruse R, Jungck M, Back W, Löff S, Propping P, Jenne D. Hamartomatöse Polyposis-Syndrome. Peutz-Jeghers-Syndrom, familiäre juvenile Polyposis und Cowden-Syndrom. Deutsches Ärzteblatt 1999; 96: A2285–A2291
- Woodford-Richens K, Bevan S, Churchman M, Dowling B, Jones D, Norbury CG, Hodgson SV, Desai D, Neale K, Phillips RK, Young J, Leggett B, Dunlop M, Rozen P, Eng C, Markie D, Rodriguez-Bigas MA, Sheridan E, Iwama T, Eccles D, Smith GT, Kim JC, Kim KM, Sampson JR, Evans G, Tejpar S, Bodmer WF, Tomlinson IP, Houlston RS. Analysis of genetic and phenotypic heterogeneity in juvenile polyposis. Gut 2000; 46: 656–660
- Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. J Med Genet 2000; 37: 828–830
- Gorlin RJ, Cohen MM jr, Condon LM, Burke BA. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. Am J Med Genet 1992; 44: 307–314
- Lowichik A, White FV, Timmons CF, Weinberg AG, Gunasekaran TS, Nathan K, Coffin CM. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: spectrum of intestinal pathology including juvenile polyps. Pediatr Dev Pathol 2000; 3: 155–161
- Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedl W, Löff S, Jeschke R, Muller O, Back W, Zimmer M. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. Nat Genet 1998; 18: 38–43
- Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, Bignell G, Warren W, Aminoff M, Hoglund P, Jarvinen H, Kristo P, Pelin K, Ridanpaa M, Salovaara R, Toro T, Bodmer W, Olschwang S, Olsen AS, Stratton MR, de la Chapelle A, Aaltonen LA. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. Nature 1998; 391: 184–187
- Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Löff S, Back W, Pagenstecher C, McLeod DR, Graham GE, Mangold E, Santer R, Propping P, Friedl W. High pro-

- portion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat* 2005; 26: 513–519
- <sup>18</sup> McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 596–604
  - <sup>19</sup> Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits. *New Eng J Med* 1949; 241: 993–1005
  - <sup>20</sup> Scully RE. The Prolonged Gestation, Birth, and Early Life of the Sex Cord Tumor with Annular Tubules and How it Joined a Syndrome. *Int J Surg Pathol* 2000; 8: 233–238
  - <sup>21</sup> Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome: four novel inactivating germline mutations in the STK11 gene. *Mutations in brief no. 227. Hum Mutat* 1999; 13: 257–258
  - <sup>22</sup> von Herbay A, Arens N, Friedl W, Vogt-Moykopf I, Kayser K, Muller KM, Back W. Bronchioloalveolar carcinoma: a new cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *Lung Cancer* 2005; 47: 283–288
  - <sup>23</sup> Piantanelli L. Cancer and aging: from the kinetics of biological parameters to the kinetics of cancer incidence and mortality. *Ann N.Y. Acad Sci* 1988; 521: 99–109
  - <sup>24</sup> Kruse R, Uhlhaas S, Lamberti C, Keller KM, Jackisch C, Steinhard J, Knopfle G, Löff S, Back W, Stolte M, Jungck M, Propping P, Friedl W, Jenne DE. Peutz-Jeghers syndrome: four novel inactivating germline mutations in the STK11 gene. *Mutations in brief no. 227. Hum Mutat* 1999; 13: 257–258
  - <sup>25</sup> Boudeau J, Kieloch A, Alessi DR, Stella A, Guanti G, Resta N. Functional analysis of LKB1/STK11 mutants and two aberrant isoforms found in Peutz-Jeghers-Syndrome patients. *Hum Mutat* 2003; 21: 172
  - <sup>26</sup> Peutz JLA. Over een zeer merkwaardige, gecombineerde familiale polyposis van de slijmvliezen van de tractus intestinalis met die van de neuskeelholte en gepaard met eigenaardige pigmentaties van huiden slijmvliezen. *Nederl Maandschr Geneesk* 1921; 10: 134–146
  - <sup>27</sup> Keller JJ, Offerhaus GJ, Giardiello FM, Menko FH, Jan Peutz, Harold Jeghers and a remarkable combination of polyposis and pigmentation of the skin and mucous membranes. *Fam Cancer* 2001; 1: 181–185
  - <sup>28</sup> Foster DBE. Adenocarcinoma of small intestine in father and daughter. *Br Med J* 1944; 2: 78
  - <sup>29</sup> Klostermann GF. Pigmentfleckenpolypose. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1960
  - <sup>30</sup> Bartholomew LG, Dahlin DC, Waugh JM. *Gastroenterology* 1957; 32: 434–451
  - <sup>31</sup> Shepherd NA, Bussey HJ, Jass JR. Epithelial misplacement in Peutz-Jeghers polyps. A diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 743–749
  - <sup>32</sup> Riddell RH, Petras RE, Williams GT, Sobin LH. Epithelial neoplasia of the intestines. In: Rosai J, Sobin LH (eds.). *Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Intestines*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2003: 85–240
  - <sup>33</sup> Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P, Rubio CA, Sobin LH, Fogt F, Winawer SJ, Goldgar DE, Jass JR. Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press, 2000: 105–125
  - <sup>34</sup> Gruber SB, Entius MM, Petersen GM, Laken SJ, Longo PA, Boyer R, Levin AM, Mujumdar UJ, Trent JM, Kinzler KW, Vogelstein B, Hamilton SR, Polymeropoulos MH, Offerhaus GJ, Giardiello FM. Pathogenesis of adenocarcinoma in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer Res* 1998; 58: 5267–5270
  - <sup>35</sup> Wang ZJ, Ellis I, Zauber P, Iwama T, Marchese C, Talbot I, Xue WH, Yan ZY, Tomlinson I. Allelic imbalance at the LKB1 (STK11) locus in tumours from patients with Peutz-Jeghers' syndrome provides evidence for a hamartoma-(adenoma)-carcinoma sequence. *J Pathol* 1999; 188: 9–13
  - <sup>36</sup> Jass JR, Sobin LH. Histological Typing of Intestinal Tumours (WHO international histological classification of tumors). Berlin: Springer, 1989
  - <sup>37</sup> Riddell RH, Petras RE, Williams GT, Sobin LH. Non-neoplastic polyps and tumor-like lesions. In: Rosai J, Sobin LH (eds). *Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Intestines*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2003: 25–84

## Buchbesprechung

### Empfehlungen zur Patienteninformation: Dermatologie

W. Tilgen, D. Dill-Müller, P. Koch, U. Reinhold

Darmstadt: Steinkopff, 2005. 244 S., Ringheftung, 39,95 €, ISBN 3-7985-1302-3

Die Information unserer Patienten und deren Angehörigen erfolgt seit jeher durch uns Dermatologen. Dies sollte auch so bleiben. Mit der offenen Vielzahl von Medien erschließen sich aber zusätzliche Möglichkeiten, die auch reichlich genutzt werden. Daraus das für den betreffenden Patienten Richtige und Weiterführende herauszufiltern ist nicht immer leicht und oft kommt Verwirrung auf. Den individuellen Weg zu finden zwischen evidenzbasierter Medizin (EBM), erfahrungsbasierter Aussagen und den speziellen Patientenbedürfnissen ist eine oft schwierige Kunst. Empfehlungen zur Patienteninformation möchten diesen Weg leichter und sicherer gestalten, für den Arzt wie auch für den Patienten. So sind sie gedacht und auch verfasst, die nun vorliegenden Informationen, herausgegeben in einem gebrauchsbereiten Ringbuch durch Wolfgang Tilgen und seine Mitarbeiter der Universitätshautklinik Homburg/Saar.

Die häufigsten und mit den meisten Problemen beladenen Krankheiten und Fehlbildungen der Haut sind angesprochen, immer in derselben Gliederung, was die Orientierung erleichtert. 42 Abschnitte also mit den wesentlichen Informationen und mit Antworten zu immer wieder denselben Fragen. Dazu kommen Anleitungen, was der Patient selber zu seiner Besserung tun kann und wo weitere Auskünfte zu erhalten sind. Im zweiten Teil werden Auskünfte über diagnostische und therapeutische Verfahren geboten und im dritten Teil kommen die rechtlichen und sozialen Aspekte zur Sprache.

Es handelt sich um eine sehr sorgfältig verfasste, am Gebrauch orientierte und äußerst hilfreiche Sammlung von Patienteninformationen in unserem Fach, welcher weite Verbreitung zu wünschen ist.

E. G. Jung. Heidelberg