

Persönliche PDF-Datei für Müller C.

Mit den besten Grüßen von Thieme

www.thieme.de

Testen Sie Ihr Fachwissen

Aktuelle Dermatologie

2025

333–337

10.1055/a-2680-5241

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Copyright & Ownership

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *Aktuelle Dermatologie* ist Eigentum von Thieme.

Georg Thieme Verlag KG,
Oswald-Hesse-Straße 50,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 0340-2541



Thieme



Testen Sie Ihr Fachwissen

Test Your Knowledge

Autor

Cornelia S. L. Müller¹

Institut

¹ Dermatopathologie, MVZ für Histologie Zytologie und Molekulare Diagnostik Trier GmbH, Trier, Deutschland

Bibliografie

Akt Dermatol 2025; 51: 333–337

DOI 10.1055/a-2680-5241

ISSN 0340-2541

© 2025. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

Anamnese

Eine 33-jährige Patientin stellte sich mit einer scharf begrenzten, dunkelbraun bis schwärzlichen, flachen Pigmentierung an der großen Schamlippe linksseitig vor. Die Läsion war asymptomatisch und bestand seit mehreren Monaten unverändert (► **Abb. 1**). Zur histologischen Sicherung und Ausschluss eines malignen Melanoms wurde eine Probeexzision durchgeführt.

Histologie

Histologisch zeigt sich eine fokale, ausgeprägte basale Hyperpigmentierung der Epidermis bei regulärem Melanozytenbesatz. In der angrenzenden Dermis finden sich vereinzelt melaninhaltige Melanophagen (► **Abb. 2 a, b**). Das Melaninpigment lässt sich sowohl basal epidermal als auch dermal mittels Fontana-Masson-Färbung (► **Abb. 2 c**) deutlich darstellen und eindeutig zuordnen. Eine begleitende mykotische Besiedlung kann histochemisch (PAS) ausgeschlossen werden. Die Eisenfärbung verbleibt negativ, kein Nachweis von Siderophagen (► **Abb. 2 d**).

Immunhistochemisch zeigt sich ein regulärer Melanozytenbesatz ohne Hinweise auf Atypien oder Architekturveränderungen, keine atypischen dendritischen Ausläufer der Melanozyten. Melan-A, HMB45, SOX10 und MITF markieren flau die epidermalen Melanozyten im Sinne einer physiologischen Kolonisation. PRAME bleibt läSIONAL negativ (► **Abb. 3 a–d**). Es zeigen sich weder eine Nestbildung noch ein pagetoider Aufstieg melano-

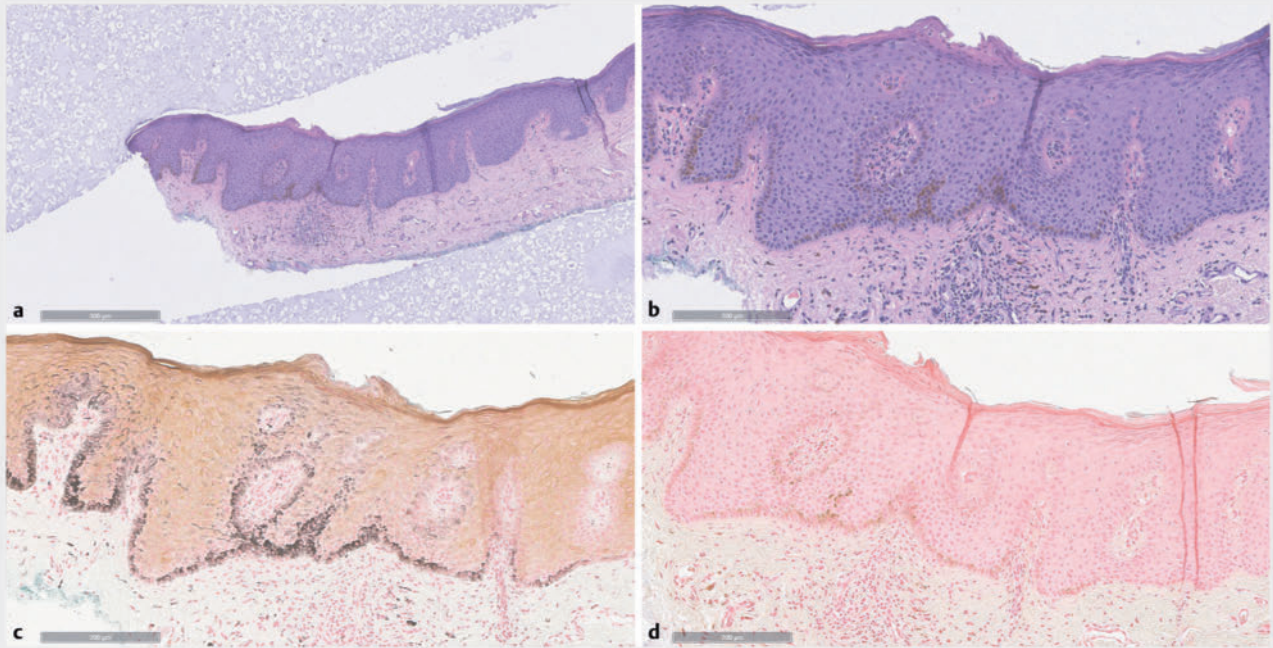


► **Abb. 1** Klinische Präsentation mit scharf begrenzter, sehr dunkler Pigmentierung an der Vulva der 33-jährigen Patienten, die eine differenzialdiagnostische Abgrenzung eines Vulva-Melanoms erforderlich machte.

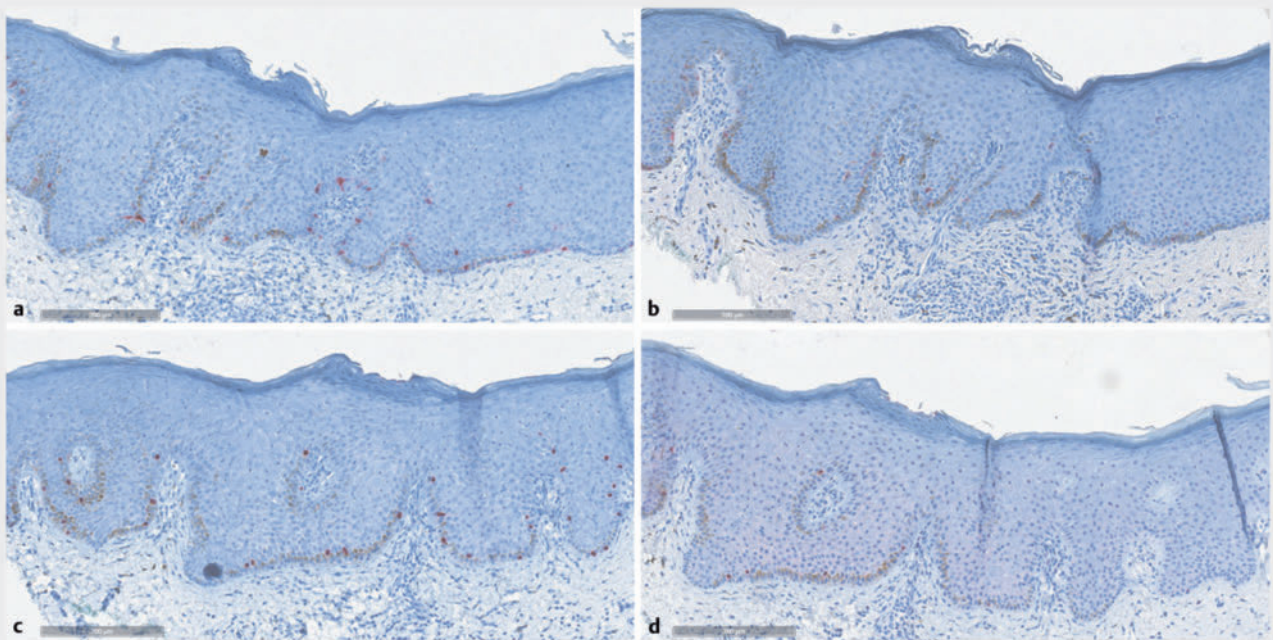
zytärer Zellen. Der „Melanoma Triple Cocktail“ (Anti-Melanosom (HMB45)-, Anti-MART-1/Melan A (A103)- und Anti-Tyrosinase (T311) färbt die basalen Melanozyten deutlich kräftiger, jedoch auch ohne Nachweis einer Melanozytenhyperplasie, keine Nestung, kein pagetoid spread (► **Abb. 4**).

FRAGE

Wie lautet die Diagnose?

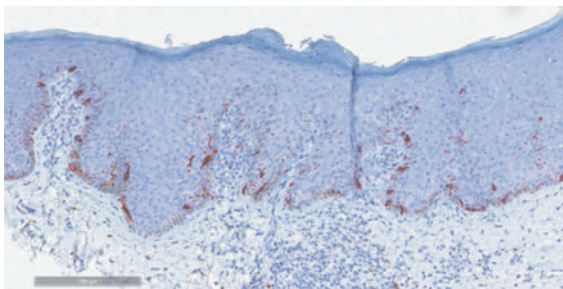


► **Abb. 2** Histomorphologische Befunde der vorgestellten vulvären Melanose (Vergrößerung siehe Maßstabsbalken im Bild). **a** HE-Färbung (Übersicht): betonte basale Pigmentierung ohne atypische Zellveränderungen. **b** HE-Färbung (Detail): reguläre Melanozytenverteilung, keine suprabasale Proliferation, diskrete Pigmentinkontinenz. **c** Fontana-Masson-Färbung: starker Nachweis von Melanin in der basalen Epidermis sowie in dermalen Melanophagen (schwarz). **d** Eisenfärbung (Perls): negativ – kein Nachweis von Siderophagen oder hämosiderinhaltigem Pigment. Die Perls-Reaktion dient dem histochemischen Nachweis von dreiwertigem Eisen (Fe^{3+}) in Geweben durch Umsetzung mit Kaliumhexacyanoferrat(II). Dabei entsteht unlösliches Eisen(III)-hexacyanoferrat(II), das als tiefblaues Pigment („Berliner Blau“) erscheint und eine spezifische Darstellung von Hämosiderin ermöglicht.



► **Abb. 3** Immunhistochemische Charakterisierung der vulvären Melanose. Alle Färbungen zeigen ein Muster, das mit einer benignen, nicht-proliferativen Melanose vereinbar ist (Vergrößerung siehe Maßstabsbalken im Bild). **a** Melan A: regulärer basaler Melanozytenbesatz ohne Nestbildung oder suprabasale Proliferation. **b** HMB45: kaum nachweisbare positive Zellen basal, kein Hinweis auf eine aktive Melanozytenproliferation. **c** Sox10: nukleäre Anfärbung von regulär basal lokalisierten Melanozyten, gleichmäßig entlang der dermoepidermalen Junctionszone. **d** PRAME: läSIONAL negativ, keine aberrante Expression nachweisbar.

Auflösung ...



► **Abb. 4** MC (Melanoma Triple Cocktail): Immunhistochemische Darstellung mit dem Melanozytencocktail aus HMB45, MART-1/Melan A und Tyrosinase (MC = „Melanoma Cocktail“), (Vergrößerung siehe Maßstabsbalken im Bild). Die Kombination führt zu einer intensiv roten Anfärbung der epidermalen Melanozyten aufgrund additiver Markierung. Der reguläre, gleichmäßige Besatz entlang der basalen Epidermis spricht für eine benigne Melanozytenkolonisation ohne atypische Verteilung oder Proliferation. Ventana Medical Systems, Inc. Melanoma Triple Cocktail (HMB45+A103+T311) Primary Antibody. Tucson, AZ, USA: Ventana; 2011. Katalog-Nr.: 790-4677.

Diagnose

Vulväre Schleimhautmelanose (benigne melanozytäre Hyperpigmentierung).

Diskussion

Die Vulvamelanose, syn. melanotischer Fleck der Vulva stellt eine gutartige, lokal begrenzte Hyperpigmentierung der Schleimhaut dar, die histopathologisch durch eine fokale basale Melaninvermehrung ohne Melanozytenhyperplasie oder Atypien gekennzeichnet ist. Ein klinisch-histologisches Analogon zur vulvären Melanose findet sich bei Männern in Form der penilen Melanose (synonym: „Lentigo genitalis“ oder „melanotischer Fleck der Glans“). Auch hier handelt es sich um eine benigne, meist solitäre, scharf begrenzte Hyperpigmentierung der mukokutanen Übergangsregion – bevorzugt an der Glans oder am inneren Präputialblatt. Das histologische Muster entspricht dem der oralen Melanose (z. B. labial, gingival, bukkal), welche analog eine reaktive Melaninanhäufung in basalen Keratinozyten und begleitende Pigmentinkontinenz mit Melanophagen aufweist. Auch hier ist die Melanozytendichte regulär, die Architektur erhalten, und es finden sich keine Hinweise auf Dysplasie (► **Tab. 1**).

Die Ätiologie ist weitgehend unklar, diskutiert werden chronische Reize (mechanisch, hormonell, entzündlich) sowie ethnische Dispositionen. In Analogie zur melanotischen Makula der Lippe oder zur konjunktivalen Melanose sind diese Läsionen i. d. R. asymptomatisch und klinisch stabil. Ihre Bedeutung liegt primär in der differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber melanozytären Neoplasien, insbesondere dem Melanom in situ an Schleimhäuten, welches in der frühen Phase morphologisch sehr subtil imponieren kann.

Histologisch ist die Unterscheidung wesentlich: Während die Melanose durch eine reguläre Verteilung reifer, nicht atypischer Melanozyten in der basalen Schicht ohne Nestbildung oder pagetoide Ausbreitung charakterisiert ist, zeigen frühe Melanome suprabasale Melanozyten, architektonische Unregelmäßigkeiten, zelluläre Atypien und eine gesteigerte Proliferationsaktivität. Der Ausschluss erfolgt durch gezielte immunhistochemische Färbungen (Melan-A, SOX10, HMB45, MITF, ggf. PRAME) sowie eine sorgfältige klinisch-histologische Korrelation. Aufgrund der distinkten Färbekarakteristika, Sensitivität und Spezifität der verwendeten Antikörper sind immunhistochemische Panel-Untersuchungen erforderlich, um den Melanozytenbesatz verlässlich visualisieren und einschätzen zu können [1, 2, 3].

Die Fontana-Masson-Färbung dient dem spezifischen Nachweis von Melanin und erlaubt die sichere Abgrenzung gegenüber exogenem Pigment oder Hämosiderin. PAS und Eisenfärbung unterstützen die diagnostische Einordnung bei pigmentierten Schleimhautläsionen.

Insgesamt handelt es sich bei der vulvären Melanose – wie bei ihren oralen und konjunktivalen Entsprechungen – um eine benigne, nicht-melanozytäre Pigmentstörung ohne Dysplasiepotenzial, die nach histologischer Sicherung keiner weiteren Therapie bedarf.

Wichtige histologische Differenzialdiagnosen:

1. Melanom in situ der Vulva

- unregelmäßige, dichte Melanozytenvermehrung
- suprabasale Ausläufer, „pagetoide“ Ausbreitung, Nestung
- atypische Kerne, erhöhte Proliferation, oft HMB-45 suprabasal positiv

► **Tab. 1** Vergleich benigner, melanininduzierter Schleimhautveränderungen verschiedener Lokalisationen. Alle aufgeführten Läsionen zeigen eine regelhafte Melanozytenverteilung ohne Atypien oder suprabasale Proliferation und sind histologisch klar von intraepithelialen Melanomen abzugrenzen.

Lokalisation	Bezeichnung	klinisches Bild	histologisches Muster	wichtige Differenzialdiagnosen
Vulva	vulväre Melanose	solitäre, scharf begrenzte, dunkel pigmentierte Makula	basale Hyperpigmentierung, regulärer Melanozytenbesatz, keine Atypie, ggf. Pigmentinkontinenz	Melanoma in situ, pigmentierte VIN III, postinflammatorische Pigmentierung
Glans penis	penile Melanose (Lentigo genitalis)	flacher, bräunlich-schwarzer Fleck an Glans oder Präputialschleimhaut	entspricht vulvärer Melanose: reguläre Melanozyten, basale Pigmentierung, ggf. dermale Melanophagen	Melanom, Lichen planus pigmentosus, exogene Pigmente
Lippe	melanotische Makula	flacher, homogener Pigmentfleck an der Unterlippe, v. a. bei hellhäutigen Personen	basale Melaninanhäufung ohne Melanozytenproliferation, keine suprabasale Aktivität	Lentigo maligna, aktinische Lentigo, exogene Pigmentierung
Mundschleimhaut	orale Melanose	dunkle Makula an Gingiva, Wange oder hartem Gaumen, oft asymptomatisch	basale Pigmentierung, regelhafter Melanozytenbesatz, keine Dysplasie, keine Nestbildung von Melanozyten	Melanoma in situ, Amalgam tattoo, Kaposi-Sarkom (selten)

VIN = vulväre intraepitheliale Neoplasie

2. vulväre intraepitheliale Neoplasie (pigmentierte Form)

- atypische Keratinozyten mit irregulärer Reifung
- p16-, p53- und Ki-67-Expression müssen hier korreliert werden
- keine Melanozytenvermehrung, sondern Pigmenteinlagerung
- molekulare HPV-Typisierung möglich

3. postinflammatorische Hyperpigmentierung

- diffuse Melaninvermehrung nach Entzündung
- oft klinisch anamnestisch erklärbar
- histologisch nur Melanin ohne Melanozytenvermehrung

4. Lichen planus pigmentosus

- bandförmiges lymphozytäres Infiltrat
- Interfacedermatitis mit Vakuolisierung entlang der Basalmembran
- ausgeprägte Pigmentinkontinenz

gegenüber Hämosiderin, Lipofuszin oder exogenen Pigmenten [4].

In der dermatopathologischen und mukosalen Diagnostik hat die Fontana-Masson-Färbung einen hohen Stellenwert zur Abklärung unklarer Pigmentierungen. Sie ist insbesondere dann hilfreich, wenn bei diskreten oder unspezifischen Pigmentablagerungen unklar bleibt, ob es sich um endogenes Melanin handelt – etwa bei Schleimhautläsionen, in denen hämosiderinbedingte oder artifizielle Pigmente differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden müssen. Eine negative Eisenfärbung (Perls) bei gleichzeitig positiver Fontana-Masson-Reaktion stützt die Diagnose einer melanininduzierten Pigmentierung [5].

In Kombination mit immunhistochemischen Melanozytenmarkern (z. B. Melan-A, HMB45, SOX10) trägt die Fontana-Masson-Färbung zur präzisen Abgrenzung benigner Pigmentstörungen von frühen melanozytären Neoplasien bei – insbesondere in Schleimhäuten, deren melanozytäre Dichte und Morphologie physiologisch variiert.

Fazit

Die vulväre Melanose ist eine benigne, melanininduzierte Pigmentveränderung der Schleimhaut mit typischer histologischer Konstellation: regulärer Melanozytenbesatz entlang der Basalschicht, fehlende Atypie, keine suprabasale Proliferation oder Nestbildung sowie

Fontana-Masson-Färbung – Methodik und Stellenwert

Die Fontana-Masson-Färbung ist eine silberbasierte histochemische Spezialfärbung zum Nachweis von reduzierenden Substanzen, insbesondere Melanin. Sie nutzt die Eigenschaft von Melanin, Silberionen zu reduzieren und so als schwarzes Pigment sichtbar zu machen („argentaffine Reaktion“). Die Darstellung erfolgt unabhängig von Zellstruktur oder Zellkernmorphologie und erlaubt eine gezielte Differenzierung von Melanin

oft begleitende Pigmentinkontinenz mit Melanophagennachweis. Die Diagnose wird durch eine gezielte immunhistochemische Untersuchung (Melan-A, HMB45, SOX10, MITF) gesichert und durch eine negative PRAME-Expression unterstützt. Die Fontana-Masson-Färbung ermöglicht den spezifischen Nachweis von Melanin und trägt zur sicheren Abgrenzung gegenüber hämosiderinhaltigen oder artifiziellen Pigmentierungen bei [1–5].

Klinisch kann die vulväre Melanose aufgrund ihrer Lokalisation und Farbintensität Anlass zur Abklärung geben. Ihre differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber einem frühen Schleimhautmelanom ist essenziell, insbesondere da Letzteres in der Frühphase histologisch subtil imponieren kann.

Die häufig gestellte Frage an betroffene Patientinnen, seit wann die pigmentierte Läsion besteht und ob sie sich verändert hat, erweist sich in der Praxis als nur eingeschränkt aussagekräftig. Anders als bei pigmentierten Läsionen im Gesicht, am behaarten Kopf (Friseurbesuch) oder in der Mundhöhle (zahnärztliche Kontrolle) handelt es sich bei der Vulva um eine visuell schwer zugängliche Region, die außerhalb gezielter medizinischer Untersuchungen kaum selbstinspiziert wird. Die meisten Patientinnen bemerken pigmentierte Veränderungen zufällig oder im Rahmen gynäkologischer Routineuntersuchungen, sodass anamnestische Zeitangaben zur Persistenz oder Dynamik der Läsion nicht verlässlich bewertbar sind. Die diagnostische Einschätzung muss daher in erster Linie histologisch und immunhistochemisch gestützt erfolgen – nicht auf Grundlage subjektiver Verlaufsschilderungen.

Ein gesicherter Übergang einer echten vulvären oder oralen Melanose in ein malignes Melanom ist nach aktuellem Kenntnisstand nicht eindeutig belegt. Die bisher publizierten Fallberichte lassen keine klare Kausalität oder Sequenzbeziehung erkennen, sodass eher von primären Melanomen mit initial unspezifischem Erscheinungsbild oder retrospektiv revidierten Diagnosen auszugehen ist. Augenscheinlich handelt es sich bei den in der Literatur berichteten Fällen, in denen eine initial als Melanose eingeordnete Läsion später als Melanom diagnostiziert wurde, mit hoher Wahrscheinlichkeit um primär fehldiagnostizierte Frühformen eines Melanoma in situ. Diese weisen histologisch oft nur diskrete architektonische Auffälligkeiten oder fokale zytologische Atypien auf, die in der Erstbiopsie übersehen oder als reaktive Veränderungen fehlinterpretiert werden können. Schleimhautmelanome entstehen – anders als etwa das Lentigo-maligna-Melanom der Haut – in der

Regel de novo, ohne identifizierbare benigne Vorläuferläsion.

Treten in der Verlaufskontrolle klinische Veränderungen auf, ist nicht von einer biologischen Transformation auszugehen, sondern von einer initialen Unterschätzung einer bereits bestehenden, aber subtilen melanozytären Neoplasie.

Aus diagnostischer Sicht ist daher eine sorgfältige Abgrenzung zwischen Melanose und Melanom essenziell – insbesondere bei Schleimhautläsionen, die klinisch durch ihre Farbintensität oder Unregelmäßigkeit auffallen. Die Kombination aus histomorphologischer Beurteilung, gezielter Immunhistochemie (Melan-A, SOX10, HMB45, PRAME) und kritischer klinisch-pathologischer Korrelation bleibt der zentrale Baustein zur Vermeidung von Über- wie Unterdiagnosen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse

Prof. Cornelia S.L. Müller
Dermatopathologie, MVZ für Histologie Zytologie
und Molekulare Diagnostik Trier GmbH
Max-Planck-Str. 5 und 17
54296 Trier
Deutschland
cornelia.mueller1977@icloud.com

Literatur

- [1] Weedon D. Weedon's Skin Pathology. 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2020
- [2] Massi D, LeBoit PE. Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma. 2nd ed. Berlin: Springer; 2014
- [3] Müller CSL. Immunohistochemical examinations in malignant melanoma: Fundamentals and special aspects. Dermatologie (Heidelb) 2024; 75: 947–966 doi:10.1007/s00105-024-05424-6
- [4] Gibson LE, Goellner JR. Amelanotic melanoma: cases studied by Fontana stain, S-100 immunostain, and ultrastructural examination. Mayo Clin Proc 1988; 63: 777–782 doi:10.1016/s0025-6196(12)62357-x
- [5] González SB. Histopathologic diagnosis of pigmented lesions of the skin. Pathol Res Pract 1991; 187: 387–431 doi:10.1016/S03440338(11)800026