

Multiple Basalzellkarzinome und aktinische Keratosen bei einem landwirtschaftlichen Arbeiter nach Arsen-Exposition: Immer nur BK 1108?

A. Shab, C. Crößmann und C. Bayerl

*Klinik für Dermatologie und Allergologie, Wilhelm-Fresenius-Klinik,
Dr. Horst Schmidt-Kliniken, Städtisches Klinikum Wiesbaden*

Schlüsselwörter

Arsen – UV-Licht –
Basalzellkarzinom

Key words

arsenic – UV-light –
basal cell carcinoma

Multiple Basalzellkarzinome und aktinische Keratosen bei einem landwirtschaftlichen Arbeiter nach Arsen-Exposition: Immer nur BK 1108?

Die Rolle von genetischer Disposition und UV-Licht bei der Ätiologie von Basalzellkarzinomen ist ebenso gut bekannt wie die Exposition gegenüber dem chemischen Karzinogen Arsen. Arsen kann nach jahrzehntelanger Latenz als Spätfolgen insbesondere Präkanzerosen und Hautmalignome, z.B. aktinische Keratosen, Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome hervorrufen. Jedoch ist auch der lineare Zusammenhang zwischen UV-Exposition und einem Auftreten dieser Malignome bekannt. Wir berichten über einen 87-jährigen Weinbergarbeiter mit multiplen Basaliomen (> 30) und aktinischen Keratosen, der jahrelang mit arsenhaltigen Schädlingsbekämpfungsmitteln tätig und zusätzlich hoher UV-Exposition ausgesetzt war. Aus berufsdermatologischer Sicht sollte bei Versicherten, die beiden Noxen (UV-Licht und Arsen) ausgesetzt sind, die Frage einer adäquaten Entschädigung diskutiert werden.

Multiple basal cell carcinoma and keratoderma actinica in a agricultural worker after exposition to arsenic: always only BK 1108?

The role of genetic disposition and UV-light in the etiology of basal cell carcinoma is well known, as well as the exposition to chemical factors like arsenic. Arsenic is able to cause malignant skin tumors after decades of exposition, e.g. keratoderma actinica, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. But there is also a well known linear correlation between UV-exposition and the incidence of these malignant tumors. We describe the case of an 87 year old vineyard worker with multiple basal cell carcinoma (> 30) and keratoderma actinica after

being exposed to pesticides as well as to UV-light for several decades. From the point of view of occupational dermatology, we recommend to discuss an adequate compensation of insured persons who were exposed to both noxa (UV-light and arsenic).

Fallbericht

Ein 87-jähriger Landwirtschaftsarbeiter im Weinbau war im jungen Erwachsenenalter einem chronischen Kontakt mit arsenhaltigen Schädlingsbekämpfungsmitteln ausgesetzt. Hauptsächlich arbeitete er auf Weinbergen im Freien, wobei er mit Pestiziden hantierte und zusätzlich einer starken Sonnenbelastung ausgesetzt war. Auf das Tragen adäquater Schutzkleidung sowie die Anwendung von Lichtschutzpräparaten wurde in dieser Zeit nicht geachtet. Nach jahrzehntelanger Latenz kam es erstmalig zum Auftreten eines Basalzellkarzinoms im Bereich des rechten Ohres, das lediglich durch eine Amputation der Ohrhelix entfernt werden konnte. Zusätzlich traten multiple Basaliome und aktinische Keratosen am Kapillitium, an den Ohren und im Gesicht auf, jedoch auch multiple Rumpfhautbasaliome am Abdomen, Rücken und an den Unterschenkeln. Im Verlauf kam es insgesamt zu mehr als 30 rezidivierenden Basalzellkarzinomen und multiplen aktinischen Keratosen. Ferner fanden sich Arsenkeratosen im Bereich der Handinnenflächen. Es erfolgten sowohl ambulante Exzisionen bei niedergelassenen Dermatologen als auch stationäre Aufenthalte zur Entfernung größerer

und multipler Tumore. Familienanamnestisch konnte das Auftreten von Basalzellkarzinomen ebenso wie ein Basalzellnävussyndrom ausgeschlossen werden. Auch eine früher übliche antipsoriatische Therapie mit arsenhaltigen Therapeutika wurde verneint.

Untersuchungsbefunde zum Zeitpunkt des letzten stationären Aufenthalts

Im Rahmen des letzten stationären Aufenthalts zeigte sich der Patient vom Hauttyp II nach Fitzpatrick. Es konnten bei der körperlich-klinischen Untersuchung Arsenkeratosen im Bereich der Handteller beidseits beobachtet werden. Hierbei handelt es sich um wenige Millimeter große, verdickte Erytheme mit scharf begrenzten, harten, kantigen Hyperkeratosen. Zusätzlich zeigten sich 12 Basalzellkarzinome und aktinische Keratosen im Bereich des Kopfes und Rumpfhautbasaliome am gesamten Oberkörper. Rot-bräunlich bzw. atrophisch glatte mit einem Perlsaum versehene kleine glänzender Knötchen sprangen dem Betrachter ins Auge. Diese wurden exzidiert. Auch fielen disseminiert am gesamten Integument multiple Narben vorheriger Exzisionen auf. Ferner war eine reizlose Amputationsnarbe im Bereich des rechten Ohres bei Zustand nach Ohrhelixamputation erkennbar.

Besprechung

Dieser Fall eines ehemaligen Arbeiters im Weinbau zeigt nach jahrzehntelanger Exposition sowohl gegenüber arsenhaltigen Schädlingsbekämpfern als auch gegenüber UV-Licht multiple Hauttumore vom Basaliomtyp und aktinische Keratosen.

Bei der Ätiologie von Basalzellkarzinomen und aktinischen Keratosen gibt es neben der genetischen Disposition zwei kausale Faktoren: UV-Licht-Exposition als physikalische und 3-wertiges Arsen und seine Verbindungen als chemische Noxe [15]. Es ist wissenschaftlich belegt, dass eine chronische Arsen-Exposition über Jahrzehnte zu Basal-

zellkarzinomen und aktinischen Keratosen führen kann [1, 2] (als gesichertes Kanzerogen der Gruppe 1 der MAK-Liste [3]). Hierbei werden indirekte Zellwirkungen, wie Hemmung der DNA-Reparatur durch Modifikation von DNA-Reparaturproteinen diskutiert, aber auch die Induktion von oxidativem Stress und DNA-Strangbrüchen scheint ein wichtiger pathogenetischer Mechanismus zu sein [4, 5]. Bei chronischer Arsen-Exposition sind symmetrische volare Hyperkeratosen sowie Hyperpigmentierungen als Zeichen einer systemischen Wirkung anzusehen, wohingegen Hauterscheinungen wie Erytheme, Ekzeme und Ulzerationen eher eine lokale Irritation anzeigen. Bei dem Patienten liegen demnach beide Erscheinungsformen vor und beweisen seine chronische Arsen-Exposition. Arsenhaltige Pflanzenschutzmittel hatten früher im Weinbau große Bedeutung und wurden in Deutschland 1922 zugelassen, aber bereits 1942 wieder verboten. Vereinzelt wurden sie jedoch bis Mitte der 50er Jahre angewandt [1]. Auch berichtete der Versicherte, dass er damals zusätzlich den üblichen "Haustrunk" am Arbeitsplatz konsumierte [1]. Hierzu wurde der "Tresterkuchen" mit Wasser aufgemischt und nochmals gekeltert. Hieraus entstand nach Gärung ein alkoholarmes, jedoch sehr arsenreiches weinähnliches Getränk [17].

Zum anderen ist epidemiologisch die kausale Verbindung von UV-Exposition und Hautkrebserkrankungen gut belegt [6]. Hierbei stellen UVA- und UVB-Strahlung die bedeutendsten Ursachen für Hautkrebs dar [8]. Einerseits wirkt UVB-Strahlung oberflächlich direkt zellschädigend auf die DNA. Andererseits dringt UVA-Strahlung tiefer in die Haut ein und bewirkt durch Suppression von T-Lymphozyten eine Immunsuppression und unterstützt so indirekt die kanzerogene Wirkung der UVB-Strahlung [7]. Basalzellkarzinome gehören ebenso zu den Hautkrebsformen, die in besonderem Maße durch UV-Exposition verursacht werden, wie Plattenepithelkarzinome und ihre Vorstufen (z.B. aktinische Keratosen als sogenannte Carcinoma spinocellulare in situ [14] und bestimmte Formen maligner Melanome [7]). Der signifikante Anstieg des Auftretens von aktinischen Keratosen durch berufliche Tätigkeit im Freien ist wissenschaftlich gut belegt [9, 10]. Auch konnte in Studien gezeigt werden, dass

chronische oder intermittierende UV-Expositionen das Risiko für die Entstehung von Basalzellkarzinomen signifikant erhöhen [11]. Hierzu ist auch die berufliche Exposition zu zählen. Mehrere gut dokumentierte Untersuchungen über die Intensität der UV-Strahlen-Exposition bei Freilandarbeitern zeigten eine signifikante Erhöhung der Strahlenbelastung. Hierbei zeigte sich, dass das Risiko für epitheliale Hauttumore bei Freilandarbeitern mit statistischen Methoden auf der Basis der Feldversuche ausgerechnet werden kann [16].

Übertragen auf diesen Fall ging der Tumorbefall über das altersübliche bzw. typische Maß bei einem so hellen Hauttyp (II nach Fitzpatrick) hinaus. Wäre die UV-Exposition auch nicht ursächlich für Entstehung der Tumore zu werten, ist diese zumindest als ein Faktor zu bewerten, welcher zu deren Verschlimmerung führt, denn der Versicherte war beruflich Arsen und UV-Licht, also zwei Noxen, ausgesetzt. Berufliche Exposition durch UV-Strahlen ist unter anderem bei Arbeiten im Freien extrem erhöht [6, 12].

Es ist bekannt, dass eine Erkrankung wie zum Beispiel eine klinisch und beruflich relevante Typ-I-Sensibilisierung gegenüber Latex mit zwei BK-Nummern bewertet werden kann: 4301 (Schleimhaut als Zielorgan) und 5101 (Haut als Zielorgan). So würden bei einem Versicherten zwei verschiedene Erkrankungen an ein und demselben Zielorgan, zum Beispiel an der Haut, zwei verschiedene BK-Nummern angezeigt: zum einen beispielsweise ein Basaliom aufgrund von Arsen-Exposition mit BK 1108, zum zweiten eine Hauterkrankung aufgrund einer Typ-IV-Sensibilisierung gegenüber einem berufsrelevanten Stoff mit BK 5101.

Da der Versicherte im beschriebenen Fall beruflich zwei Noxen ausgesetzt war, ist solch eine Verbindung im Sinne einer Ko-Kanzerogenese zu sehen. Wir sind der Meinung, dass nicht nur eine Erkrankung, welche zwei Organe betrifft, mit zwei BK-Nummern deklariert werden sollte (oder zwei Erkrankungen, die ein Zielorgan betreffen), sondern dass auch eine Erkrankung, welche wie hier durch zwei beruflich bedingte Noxen hervorgerufen wurde, eine Anerkennung zweier BK-Nummern verdient.

Diese Arbeit soll (sowohl Kollegen in der täglichen Praxis als auch die Unfallversiche-

rungsträger) dazu anregen, Versicherte, die in ihrer beruflichen Tätigkeit im besonderen Maße mehreren schädigenden Berufsnoxen ausgesetzt sind, eben auch dementsprechend zu entschädigen. Und dies auch, wenn, wie in unserem Fall, letztendlich die verschiedenen Einflüsse nach einer so langen Expositionszeit nicht mehr vollständig voneinander abzugrenzen sind.

Es ist davon auszugehen, dass die hohe Zahl an Tumoren (bei dem hier vorgestellten Versicherten) maßgeblich auf die Arsen-Exposition zurückzuführen ist. Jedoch ist eine "field cancerization" [13] nicht endgültig auszuschließen, da auch allein die beruflich bedingte, erhöhte UV-Licht-Belastung zu einer ausreichenden DNA-Schädigung führen kann. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass die UV-Exposition bei diesem "outdoor worker" [16] zumindest mitverantwortlich für die beklagte Hauterkrankung ist. Sicher ist diese nicht ursächlich oder alleinverantwortlich für die Erkrankung, aber zumindest hat sie eine verschlimmernde Wirkung. Somit schlagen wir die Anerkennung der Berufskrankheiten gemäß BK 1108 und § 9 Absatz 2 SGB VII vor.

Literatur

- [1] *Hundeiker M.* BK-Nr. 1108. Krankheiten durch Arsen oder Arsenverbindungen. In: Schwanitz HJ, Szliska C. Berufsdermatosen. 1. Auflage. München – Orlando: Dustri; 2001, 95-102.
- [2] *Higginson J, DeVita VT Jr.* IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Am Ind Hyg Assoc J. 1980; 41: A26, A28, A30. (IARC (International Agency for Research on Cancer): Arsenic and arsenic compounds. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Band 23, IARC Lyon; 1980, 39-141).
- [3] *Deutsche Forschungsgemeinschaft.* MAK- und BAT-Werte-Liste 2006. Weinheim: Wiley-VCH; 2006.
- [4] *Gebel TW.* Genotoxicity of arsenical compounds. Int J Hyg Environ Health. 2001; 203: 249-262.
- [5] *Kitchin KT.* Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. Toxicol Appl Pharmacol. 2001; 172: 249-261.
- [6] *Diepgen TL, Drexler H.* Hautkrebs und Berufserkrankung. Hautarzt. 2004; 55: 22-27.
- [7] *Diepgen TL, Blome O.* Hautkrebs durch UV-Licht – eine neue Berufskrankheit? Dermatol Beruf Umwelt. 2008; 2: 47-55.

- [8] *Saladi RN, Persaud AN.* The causes of skin cancer: a comprehensive review. *Drugs today (Barc).* 2005; *41*: 37-52.
- [9] *Suzuki T, Ueda M, Kazuhiro N et al.* Incidence of aktinic keratoses of Japanese in Kasai City, Hygo. *J Dermatol Sci.* 1997; *16*: 74-78.
- [10] *Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS.* Prevalence of solar damage and aktinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.* 2000; *142*: 1154-1159.
- [11] *Walther U, Korn M, Sander S, Sebastian G, Sander R, Peter RU, Meurer M, Krähn G, Kaskel P.* Epidemiology and Health Services Research. Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre case-control study in southern Germany. Clinical aktinic elastosis may be a protective factor. *Br J Dermatol.* 2004; *151*: 170-178.
- [12] *Diepgen TL.* Epidemiology of chronic UV-damage. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005; *3 (Suppl 2)*: 32-35.
- [13] *Stockfleth E.* Hautkrebs – ein Leitfadens für die Praxis. 2. Auflage. Bremen: Uni-Med; 2007, 35.
- [14] DDG Leitlinie Aktinische Keratosen, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/041; siehe unter www.leitlinien.net.
- [15] *Rassner G.* Dermatologie. 8. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer; 2007, 243.
- [16] *Knuschke P, Unverricht I, Ott G, Janßen M.* Personenbezogene Messung der UV-Exposition von Arbeitnehmern im Freien. Abschlussbericht des Projektes F 1777 der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin 2007.
- [17] *Lüchtrath H.* Zu den Ursachen der chronischen Arsenvergiftung bei Kellereiarbeitern in Weinbaubetrieben. *Sozialmed Arbeitshyg.* 1967; *2*: 228-229.

Dr. med. Arna Shab
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Wilhelm-Fresenius-Klinik
Dr. Horst Schmidt-Kliniken Wiesbaden
Aukammallee 39
D-65191 Wiesbaden
Arna.Shab@HSK-Wiesbaden.de